

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-500872

(43) 公表日 平成9年(1997)1月28日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 C 229/08		9450-4H	C 0 7 C 229/08
A 6 1 K 31/16		9455-4C	A 6 1 K 31/16
31/165		9455-4C	31/165
31/215		9455-4C	31/215
31/275		9455-4C	31/275
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全148頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平7-503648
 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)7月1日
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)1月4日
 (86) 国際出願番号 PCT/US94/07411
 (87) 国際公開番号 WO95/01348
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)1月12日
 (31) 優先権主張番号 08/087, 510
 (32) 優先日 1993年7月2日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, CZ, FI, H U, JP, KR, NZ, PL, RU, SK, UA, US

(71) 出願人 セルジーン コーポレイション
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州
 07059, ウォーレン, パウダー ホーン
 ドライブ 7
 (71) 出願人 ミュラー, ジョージ, ダブリュー
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州, プ
 リッジウォーター, ウィンドミル コート
 250
 (72) 発明者 ミュラー, ジョージ, ダブリュー
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州, プ
 リッジウォーター, ウィンドミル コート
 250
 (74) 代理人 弁理士 八田 幹雄 (外1名)

(54) 【発明の名称】 TNF α の阻害剤としてのイミド類

(57) 【要約】

炭状イミド類は、腫瘍壊死因子 α の阻害剤であり、無液質、内毒性ショック、及びレトロウィルスの複製を克服するのに使用できる。典型的な例としては、[3-フタルイミド-3-(3,4-ジメトキシフェニル)]プロピオン酸メチルがある。

化合物。

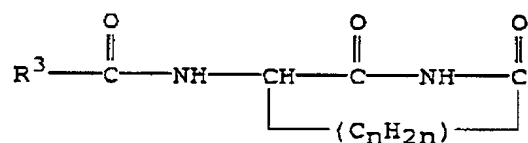
6. 2-(2, 6-ジオクソ-3-ピペリジニル)-4-アザインドリン-1, 3-ジオンである請求項2記載の化合物。

7. 2-(2, 6-ジオクソ-3-ピペリジニル)-ベンゾ[e]イソインドリン-1, 3-ジオンである請求項2記載の化合物。

8. 5-(2, 6-ジオクソ-3-ピペリジニル)-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4, 6-ジオンである請求項2記載の化合物。

9. 請求項2記載の化合物を有効量投与することを特徴とする哺乳類におけるTNF α レベルの低減方法。

10. 下記式で示される化合物：



ここで、

R³ は (i) ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバミル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1～3の置換基で置換されたフェニル基、(ii) ピリジル基、(iii) ピロリル基、(iv) イミダゾリル基、(v) ナフチル基、(vi) チエニル基、(vii) キノリル基、(viii) フリル基、または (ix) インドリル基であり；およびnは1、2、また

は3である。

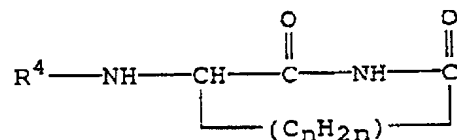
11. R³ はピリジル基である請求項10記載の化合物。

12. R³ はトリフルオロメチルフェニル基である請求項10記載の化合物。

13. R³ はシアノフェニル基である請求項10記載の化合物。

14. R³ はメトキシフェニル基である請求項10記載の化合物。

15. R^3 はフリル基である請求項10記載の化合物。
16. 3-(トリフルオロメチルフェニルカルボキサミド) ピペリジン-2, 6-ジオンである請求項10記載の化合物。
17. 3-(シアノフェニルカルボキサミド) ピペリジン-2, 6-ジオンである請求項10記載の化合物。
18. 3-(メトキシフェニルカルボキサミド) ピペリジン-2, 6-ジオンである請求項10記載の化合物。
19. 3-(3-ピリジルカルボキサミド) ピペリジン-2, 6-ジオンである請求項10記載の化合物。
20. 3-(2-フリルカルボキサミド) ピペリジン-2, 6-ジオンである請求項10記載の化合物。
21. 請求項10記載の化合物を有効量投与することを特徴とする哺乳類におけるTNF α レベルの低減方法。
22. 下記式で示される化合物：

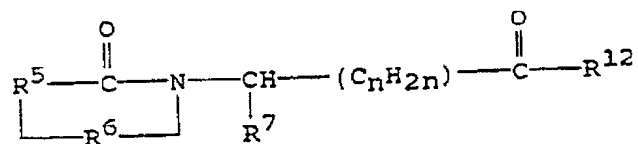


ここで、 R^4 はアラニル基、アルギニル基、グリシル基、フェニルグリシル基、ヒスチジル基、ロイシル基、イソロイシル基、リシル基、メチオニル基、プロリル基、サルコシル基、セリル基、ホモセリル基、スレ

オニル基、チロニル基、チロシル基、バリル基、ベンゾイミドール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、フェニルスルホニル基、メチルフェニルスルホニル基、またはフェニルカルバモイル基であり、 n は1、2、または3である。

23. 3-フェニルスルホンアミドピペリジン-2, 6-ジオンである請求項22記載の化合物。
24. 3-(2-アミノ-3-フェニルプロパンアミド)-ピペリジン-2, 6-ジオンである請求項22記載の化合物。

26. 下記式で示される化合物：

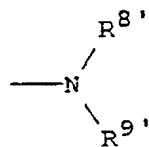


R^6 は $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-SO_2-$ であり；

フェニル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(v) 無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる1～3の置換基で置換された、ベンジル基、(vi) ナフチル基、(vii) ベンジルオ

キシ基、または (viii) イミダゾール-4-イルメチル基であり；

R^{12} は-OH、炭素数1～12のアルコキシ基、-O-CH₂-ピリジル基、-O-ベンジル基、または



であり；

nは0、1、2、または3であり；

$R^{8'}$ は水素または炭素数1～10のアルキル基であり；

$R^{9'}$ は水素、炭素数1～10のアルキル基、-CH₂-ピリジル基、ベンジル基、-COR¹⁰、または-SO₂R¹⁰である〔但し、R¹⁰は水素、炭素数1～4のアルキル基、またはフェニル基である〕。

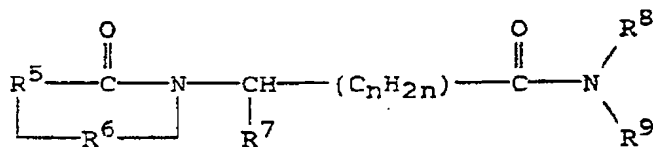
27. 3-フタルイミド-3-(4-メトキシフェニル)プロパンアミドである請求項26記載の化合物。

28. 3-フタルイミド-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパンアミドである請求項26記載の化合物。

29. 2-フタルイミド-3-フェニルプロパンアミドである請求項26記載の化合物。

30. 2-フタルイミド-3-(4-ヒドロキシ)フェニルプロパンアミドである請求項26記載の化合物。

31. 下記式で示される化合物を有効量投与することを特徴とする哺乳類におけるTNF α レベルの低減方法：



ここで、

R^5 は (i) 無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1～3の置換基で置換された、*o*-フェニレン、または (ii) ピリジン、ピロリジン、イミジゾール、ナフタレン、もしくはチオフェンの2価残基であって前記2価残基は隣接した環状炭素原子上に2価の価標を有するものであり；

R^6 は $-CO-$ 、 $-CH_2-$ または $-SO_2-$ であり；

R^7 は (i) R^6 が $-SO_2-$ のとき水素、(ii) 炭素数1～12の直鎖状、分岐状もしくは環状のアルキル基、(iii) ピリジル基、(iv) フェニル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ

基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(v) 炭素数1～10のアルキル基、(vi) 無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる1～3の置換基で置換された、ベンジル基、(vii) ナフチル基、(viii) ベンジルオキシ基、または (ix) イミダゾール-4-イルメチル基であり；

n は0、1、2、または3であり；

R^8 は水素または炭素数1～10のアルキル基であり；

R^9 は水素、炭素数1～10のアルキル基、 $-CH_2-$ ピリジル基ベンジル基、 $-COR^{10}$ 、または $-SO_2R^{10}$ である [但し、 R^{10} は水素、炭素数1～4のアルキル基、またはフェニル基である]。

32. 請求項2記載の化合物を有効量投与することを特徴とする哺乳類におけるTNF α で活性化されたレトロウイルスの複製阻害方法。

33. 請求項10記載の化合物を有効量投与することを特徴とする哺乳類におけるTNF α で活性化されたレトロウイルスの複製阻害方法。

34. 請求項22記載の化合物を有効量投与することを特徴とする哺乳類におけるTNF α で活性化されたレトロウイルスの複製阻害方法。

35. 請求項26記載の化合物を有効量投与することを特徴とする哺乳類におけるTNF α で活性化されたレトロウイルスの複製阻害方法。

36. TNF α 阻害に1回または複数回投与で有効な量の請求項2記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

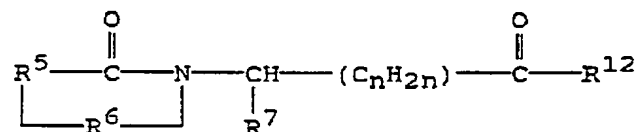
37. TNF α 阻害に1回または複数回投与で有効な量の請求項10記

載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

38. TNF α 阻害に1回または複数回投与で有効な量の請求項22記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

39. TNF α 阻害に1回または複数回投与で有効な量の請求項26記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

40. 下記式で示される化合物を有効量投与することを特徴とする哺乳類におけるTNF α レベルの低減方法：



ここで、

R⁵は(i)無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1～3の置換基で置換された、o-フェニレン、または(ii)

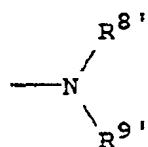
) ピリジン、ピロリジン、イミジゾール、ナフタレン、もしくはチオフェンの2価残基であって前記2価残基は隣接した環状炭素原子上に2価の価標を有するものであり；

R^6 は—C O—、—C H₂—、または—S O₂—であり；

R^7 は (i) R^6 が—S O₂—のとき水素、(ii) 炭素数1～12の直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(iii) ピリジル基、(iv) フェニル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、も

しくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(v) 炭素数1～10のアルキル基、(vi) 無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる1～3の置換基で置換された、ベンジル基、(vii) ナフチル基、(viii) ベンジルオキシ基、または (ix) イミダゾール-4-イルメチル基であり；

R^{12} は—O H、炭素数1～12のアルコキシ基、—O—C H₂—ピリジル基、—O—ベンジル基、または



であり；

nは0、1、2、または3であり；

R^8 は水素または炭素数1～10のアルキル基であり；および

R^9 は水素、炭素数1～10のアルキル基、—C H₂—ピリジル基、ベンジル基

、 $-COR^{10}$ 、または $-SO_2R^{10}$ である〔但し、 R^{10} は水素、炭素数1～4のアルキル基、またはフェニル基である〕。

41. 環流工程は塩基の存在下で行われることを特徴とする請求項1記載の調製方法。

42. R^5 は o -フェニレンであり；

R^6 は $-CO-$ であり；

R^7 は(i)炭素数6～9または11～12の直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(ii)ピリジル基、(iii)シアノ基、トリフル

オロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、炭素数2～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、もしくはハロゲン、で置換されたフェニル基、(iv)ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる2もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(v)無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる1～3の置換基で置換された、ベンジル基、(vi)ナフチル基、(vii)ベンジルオキシ基、(viii)または(ix)イミダゾール-4-イルメチル基であり；

R^{12} はメトキシ基であり；

n は1である請求項26記載の化合物。

43. R^5 は o -フェニレンであり；

R^6 は $-CO-$ であり；

R^7 は(i)炭素数5～12の直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(i

i) ピリジル基、(iii) シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルコキシ基、もしくはハロゲンで置換されたフェニル基、(iv) ニトロ基、シアノ基、

トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる2もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(v) ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる1～3の置換基で置換されたベンジル基、(vi) ナフチル基、(vii) ベンジルオキシ基、または(viii) イミダゾール-4-イルメチル基であり；
 R^{12} は-OHであり；

nは1である請求項26記載の化合物。

44. R^5 はo-フェニレンであり；

R^6 は-CO-であり；

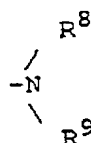
R^7 は(i) 炭素数1～12の直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(ii) ピリジル基、(iii) フェニル基、もしくはシアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルコキシ基もしくはハロゲンで置換されたフェニル基、(iv) ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立し

て選ばれる2もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(v) ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる1～3の置換基で置換されたベンジル基、(vi) ナフチル基、(vii) ベンジルオキシ基、または(viii) イミダゾール-4-イルメチル基であり；

R^{12} はエトキシ基であり；

nは1である請求項26記載の化合物。

45. R^{12} は



であり；

但し、 R^8 は水素または炭素数1～10のアルキル基であり；

R^9 は水素、炭素数1～10のアルキル基、 $-CH_2-$ ピリジル基、ベンジル基、 $-COR^{10}$ 、または $-SO_2R^{10}$ である〔但し、 R^{10} は水素、炭素数1～10のアルキル基、またはフェニル基である〕請求項26記載の化合物。

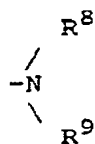
46. R^5 はo-フェニレンであり；

R^6 は $-CO-$ であり；

R^7 は(i) 炭素数1～12の直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(ii) ピリジル基、(iii) フェニル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(v) 無置換の、もしくはニト

ロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる1～3の置換基で置換された、ベンジル基、(vi) ナフチル基、(vii) ベンジルオキシ基、または(viii) イミダゾール-4-イルメチル基であり；

R^{12} は



であり；

但し、 R^8 は水素または炭素数1～10のアルキル基であり；

R^9 は水素、炭素数1～10のアルキル基、 $-CH_2-$ ピリジル基、ベンジル基、 $-COR^{10}$ 、または $-SO_2R^{10}$ であり〔但し、 R^{10} は水素、炭素数1～10のアルキル基、またはフェニル基である〕；

n は1である請求項26記載の化合物。

47. R^5 はアミノ基で置換されたo-フェニレンである請求項26記載の化合物。

48. 3-(アミノ-フタルイミド)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパンアミドである請求項26記載の化合物。

49. 3-(アミノ-フタルイミド)-3-(3,4-ジエトキシフェニル)プロパンアミドである請求項26記載の化合物。

50. [3-フタルイミド-3-(3,4-ジメトキシフェニル)]プロピオン酸メチルである請求項26記載の化合物。

51. [3-フタルイミド-3-(3,4-ジエトキシフェニル)]プロピオン酸メチルである請求項26記載の化合物。

52. [3-(アミノ-フタルイミド)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)]

] プロピオン酸メチルである請求項26記載の化合物。

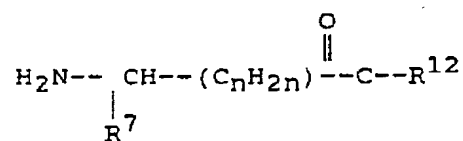
53. [3-(アミノフタルイミド)-3-(3,4-ジエトキシフェニル)

] プロピオン酸メチルである請求項26記載の化合物。

54. R^{12} は-O-メチルである請求項26記載の化合物。

55. R^6 は-CH₂-である請求項26記載の化合物。

56. 下記式で示される化合物：

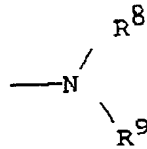


ここで、

R^7 は (i) 炭素数1～12の直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(i) ピリジル基、(iii) フェニル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(iv) ベンジル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくは

はハロゲンからなる群より選ばれる1～3の置換基で置換されたベンジル基、(v) ナフチル基、(vi) ベンジルオキシ基、または(vii) イミダゾール-4-イルメチル基であり；

R^{12} は炭素数1～12のアルコキシ基、-O-CH₂-ピリジル基、-O-ベンジル基、または



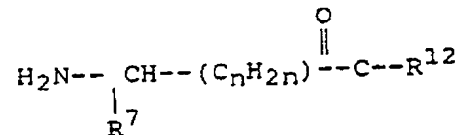
であり；

但し、 R^8 は水素または炭素数1～10のアルキル基であり；

R^9 は水素、炭素数1～10のアルキル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ である [但し、 R^{10} は水素、炭素数1～4のアルキル基、またはフェニル基である]

。

57. 下記式で示される化合物を有効量投与することを特徴とする哺乳類におけるTNF α レベルの低減方法：



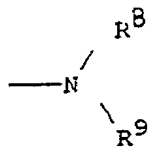
ここで、

R^7 は (i) 炭素数1～12の直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(ii) ピリジル基、(iii) フェニル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(iv)

ベンジル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる1～3の置換基で置換されたベンジル基、(v) ナフチル基、(vi) ベンジル

オキシ基、または (vii) イミダゾール-4-イルメチル基であり；

R^{12} は炭素数1～12のアルコキシ基、 $-O-CH_2-$ ピリジル基、 $-O-$ ベンジル基、または



であり；

但し、 R^8 は水素または炭素数1～10のアルキル基であり、

R^9 は水素、炭素数1～10のアルキル基、 $-COR^{10}$ または $-SO_2R^{10}$ である
[但し、 R^{10} は水素、炭素数1～4のアルキル基、またはフェニル基である]。

58. 請求項57記載の化合物を有効量投与することを特徴とする哺乳類におけるTNF α で活性化されたレトロウイルスの複製阻害方法。

59. TNF α 阻害に1回または複数回投与で有効な量の請求項57記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

60. 3-フタルイミド-3-(3,4-ジエトキシフェニル)プロパンアミドである請求項26記載の化合物。

61. R^5 は無置換の、またはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ

基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1～3の置換基で置換された、 o -フェニレンであり；および

R^6 は $-CH_2-$ である請求項26記載の化合物。

62. R^5 は無置換の、またはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ

独立して選ばれる1～3の置換基で置換された、*o*-フェニレンであり；および
 R^{12} は-O-メチルである請求項26記載の化合物。

63. R^6 は-CH₂-であり；および

R^{12} は-O-メチルである請求項26記載の化合物。

64. R^5 は無置換の、またはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1～3の置換基で置換された、*o*-フェニレンであり；

R^6 は-CH₂-であり；および

R^{12} は-O-メチルである請求項26記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

TNF α の阻害剤としてのイミド類

発明の背景

本発明は、哺乳動物におけるTNF α のレベルを減少させる方法およびこれに有用な化合物および組成物に関するものである。

TNF α ないし腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor α) は、種々の免疫刺激剤に応答する単核食細胞により一次的に放出されるサイトカインである。動物またはヒトに投与された場合に、これは炎症、発熱、心臓血管作用、喀血、凝血および急性感染ならびにショック状態の間にみられるのと同様な急性期の応答 (phase response) を引き起こす。

過剰または無制限のTNF α の産生は、数多くの疾患を引き起こす。これらとしては、内毒血症および／または毒性ショック症候群 [トレーシー(Tracey)ら、ネイチャー(Nature) 330巻、頁662～664 (1987年) およびヒンシャウ(Hinshaw)ら、サイキュ ショック(Circ. Shock) 30巻、頁279～292 (1990年)]、悪液質 [デズベ(Dezube)ら、ランセット(Lancet) 335 (8690)、662 (1990年)] および成人呼吸窮迫症候群(Adult Respiratory Distress Syndrome) (ARDS) 患者からの肺呼吸中に12,000 pg/mlのTNF α の過剰な濃度が検出された成人呼吸窮迫症候群(Adult Respiratory Distress Syndrome) [ミラー(Miller)ら、ランセット(Lancet) 2 (8665)、頁712～714 (1989年)] が挙げられる。組換えTNF α の全身輸液によってもARDSにおいて典型的にみられる変化が生じた [フェラーリーバリヴィエラ(Ferrai-Baliviera)ら、アーク サ

ージ(Arch. Surg.) 124 (12)、頁1400～1405 (1989年)]。

TNF α は、活性化したときに白血球が骨再吸収活性を生じさせることが知られている関節炎(arthritis)等の骨再吸収疾患に関係すると考えられ、さらにデータはTNF α がこの活性に寄与していることを示唆している [ベルトリニ(Bertolini)ら、ネイチャー(Nature) 319巻、頁516～518 (1986年) およびジョンソン(johnson)ら、エンドクリノロジー(Endocrinology) 124 (3)

、頁1424～1427（1989年）」。TNF α は、破骨細胞の形成及び活性化の刺激が骨芽細胞の機能の阻害と組み合わされることによってインビトロ(in vitro)およびインビボ(in vivo)で骨の吸収を刺激し骨の形成を阻害することが分かっている。TNF α は関節炎等の数多くの骨吸収疾患に関係するものの、疾患との最も強固な関連は、腫瘍または宿主組織によるTNF α の生成と高カルシウム血症に係わる悪性疾患との関連である〔カルシティッシューイント(Calci. Tissue Int.) (US) 46 (Suppl.)、S3～10（1990年）〕。移植片対ホストの反応(Graft versus Host Reaction)において、血清中のTNF α レベルの増加は、急性異種骨髄移植が行なわれた後の主な合併症と関係を有する〔ホラー(Holler)ら、ブラッド(Blood)、75（4）、頁1011～1016（1990年）〕。

大脳マラリアは、TNF α の血中レベルが高いことに関連して起こる致命的な超急性神経症候群(hyperacute neurological syndrome)であり、最も重篤な合併症がマラリア患者に生じる。血清中のTNF α のレベルは、疾患の重篤度および急性にマラリアが発症した患者の余後と直接関連していた〔グラウ(Grau)ら、エヌイングルジャーメド(N. Engl. j. Med.) 320（24）、頁1986～1591（1989年）〕。

TNF α はまた、慢性肺炎(pulmonary inflammatory disease)の分野でも役割を有する。シリカ粒子の沈着は、線維の反応によって生じる進行性の呼吸不全の病気である、珪肺症の原因となる。TNF α に対する抗体は、マウスにおいてシリカで誘導される肺線維症(lung fibrosis)を完全に阻止した〔ピグネット(Pignet)ら、ネイチャー(Nature) 344巻、頁245～247（1890年）〕。（血清における及び単離されたマクロファージにおける）高レベルのTNF α の産生が、シリカおよびアスベストで誘導された線維症の動物モデルで示された〔ビッソンエット(Bissonnette)ら、インフラメーション(Inflammation) 13（3）、329～339（1989年）〕。また、肺のサルコイドーシスの患者からの肺胞のマクロファージが、正常なドナーからのマクロファージに比してTNF α を大量に常時放出していることが見出された〔バウマン(Baughman)ら、ジャー

ラボ クリニ メド(j. Lab. Clin. Med.) 115 (1)、頁36～42 (1990年)] 。

TNF α はまた、再灌流(reperfusion)、いわゆる再灌流損傷(reperfusion injury)の後に起こる、炎症の応答にも関連しており、血流の損失後の組織損傷の主な原因である [ヴェッダー(Vedder)ら、ピーナス(PNAS) 87巻、頁2643～2646 (1990年)] 。TNF α はまた、内皮細胞の性質を変え、組織因子である凝血促進剤の活性(pro-coagulant activity)の向上や抗凝血物質であるCタンパク質経路の抑制ならびにトロンボモジュリン(thrombomodulin)の発現をダウンレギュレーションするなどの、種々の凝血促進活性を有している [シェリー(Sherry)ら、ジェーセルバイオリ(j. Cell Biol.) 107巻、頁1269～1277 (1988年)] 。TNF α は、TNF α を、(炎症の初期段階中の) 早期の産生と共に、以下に限られないが、心筋梗塞、脈搏(stroke shock)及び循環ショック(circulatory shock)などの、様々な重要な疾

患における組織の損傷のメディエータとする炎症促進(pro-inflammatory)活性を有している。内皮細胞上の細胞間接着分子(intercellular adhesion molecule)

(ICAM) または内皮性白血球接着分子(endothelial leukocyte adhesion molecule) (ELAM) 等の、接着分子のTNF α により誘導された発現が、特に重要である [ムンロ(Munro)ら、アムジェーパス(Am. j. Path.) 135 (1)、頁121～132 (1989年)] 。

さらに、TNF α がHIV-1の活性化等のレトロウィルスの複製の強力な活性化因子であることが現在知られている [デュー(Duh)ら、プロシーディングス

オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス(Proc. Nat. Acad. Sci.) 86巻、頁5974～5978 (1989年) ; ポール(Poll)ら、プロシーディングス オブ ナショナル アカデミー サイエンス(Proc. Nat. Acad. Sci.) 87巻、頁782～7858 (1990年) ; モント(Monto)ら、ブラッド(Blood) 79巻、頁2670 (1990年) ; クラウス(Clouse)ら、ジャーナル オブ イムノロジー(j. Immunol.) 142巻、頁431～438 (1989年) ; ポール(Poll)ら、エイズ レス ヒュマ レトロウィルス(AIDS Res. Hum. Retrov

irus)頁191～197(1992年)]。エイズ(AIDS)は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)のTリンパ球への感染によって生じる。HIVは、少なくとも三つのタイプないし菌株が、すなわちHIV-1、HIV-2及びHIV-3が同定されている。HIV感染の結果、T細胞が仲介する免疫性が侵され、感染した人は重篤な日和見感染および／または異常な新生物が現われる。HIV-1、HIV-2等の他のウイルスは、T細胞の活性化後にTリンパ球に感染し、このようなウイルスタンパク質の発現および／または複製は、このようなT細胞の活性化により仲介または維持される。一度活性化Tリンパ球がHIVで

感染されると、このTリンパ球はHIV遺伝子の発現および／またはHIVの複製ができるように活性化状態を維持し続けなければならない。サイトカイン類、特にTNF α は、Tリンパ球の活性化を維持する役割を担うことにより活性化されたT細胞が仲介するHIVタンパク質の発現および／またはウイルスの複製に関係がある。したがって、HIVに感染した患者においてサイトカイン、特にTNF α の産生を防止(prevention)または阻害(inhibition)することによる等のサイトカイン活性の干渉によって、HIV感染により生じるTリンパ球の維持の制限が促進される。単核細胞、マクロファージ、およびクッパー細胞や膠細胞等の関連する細胞、もまたHIV感染の維持にかかわっている。これらの細胞は、T細胞のように、ウイルスの複製を標的としており、ウイルスの複製のレベルは細胞の活性化状態に依存している[ローゼンベルグ(Rosenberg)ら、ザ イムノパソジェネシス オブ エッチアイブイ インフェクション、アドバンセス イン イムノロジー(The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology)57(1989)]。TNF α などのサイトカイン類は、単核細胞および／またはマクロファージにおけるHIVの複製を活性化することが示されている[ポリ(Poli)ら、プロシーディングス オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス(Proc. Nat. Acad. Sci.)87巻、頁782～784(1990年)]。したがって、サイトカインの産生または活性の防止ないし阻害は、T細胞に関して前述したように、HIVの進行を制限するのを助ける。さらなる研究によって、イン ビトロ(in vitro)におけるHIVの活性化の共通因子としてT

TNF α が同定され、さらに、細胞の細胞形質におい発見された核の調節タンパク質を経由した作用の明確な機構が得られた [オズボーン(Osborn)ら、ピーナス(PNAS) 86巻、頁2336～2340 (1989年)]。この証拠から、TNF α 合成の抑制

が転写及びウィルスの産生を減少させることによるHIV感染における抗ウィルス効果を有することが示唆される。

T細胞及びマクロファージ系における潜在HIV(latent HIV)のAIDSウィルスの複製は、TNF α により誘発される [フォルクス(Folks)ら、ピーナス(PNAS) 86巻、頁2365～2368 (1989年)]。ウィルスが誘導する活性に関する分子機構が、TNF α が細胞の細胞質中に見出された遺伝子調節タンパク質(NF κ B)を活性化することができることから示唆され、この調節タンパク質はウィルスの調節遺伝子配列(LTR)への結合によってHIVの複製を促進する [オズボーン(Osborn)ら、ピーナス(PNAS) 86巻、頁2336～2340 (1989年)]。AIDSが関連する悪液質におけるTNF α は、血清中のTNF α の上昇および患者からの抹消血の単核細胞における高レベルの任意のTNF α の産生により示唆される [ウライト(Wright)ら、ジャーナル オブ イムノロジー(j, Immunol.) 141 (1)、頁99～104 (1988年)]。

TNF α は、前記と同様の理由により、サイトメガロウィルス(CMV)、インフルエンザウィルス、アデノウィルス及びヘルペス科のウィルス等の、他のウィルスによる感染に種々の役割で関連している。

したがって、TNF α の産生または作用を防止または阻害することは、数多くの炎症性、感染性、免疫性または悪性疾患に対する有力な治療法であると予測される。これらとしては、敗血症性ショック、敗血症、内毒素性ショック、乏血性ショック(hemodynamic shock)、及び敗血症候群(sepsis syndrome)、後乏血性再灌流障害(post ischemic reperfusion injury)、マラリア、ミコバクテリア感染症、髄膜炎、乾癬、うっ血性心不全、線維症(fibrotic disease)、悪液質、移植片の拒絶反応(graft rejection)、癌、自己免疫疾患、AIDSにおける日和見感染、慢

性関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、その他の関節炎症、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、結節性紅斑らい(ENL in leprosy)、放射線による障害(radiation damage)および高酸素による肺胞の損傷が挙げられるが、これらに限定されるものではない。TNF α の影響を抑制するための努力は、デキサメタゾンやプレドニゾロン等のステロイド剤の使用からポリクローナル及びモノクローナル抗体の使用までなされてきた[ビュートラー(Beutler)ら、サイエンス(Science) 234 関、頁470~474 (1985年) ; WO92/11383号]。

核因子KB(nuclear factor kB) (NFkB) は、多面転写活性化因子(pleiotropic transcriptional activator)である(レナルド(Lenardo)ら、セル(Cell) 1989年、58 関、頁227~29)。NFkBは、種々の疾患および炎症状態における転写活性化因子として考えられており、TNF α 等の(これに限定されるものではないが) サイトカインレベルを調節し、HIVの転写の活性化因子でもあると考えられている[ドバイボ(Dbaiibo)ら、ジェー バイオル ケム(J. Biol. Chem.) 1933年、頁17762~66 ; デュー(Duh)ら、プロシーディングス オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス(Proc. Nat. Acad. Sci.) 1989年、86 巻、頁5974~78 ; バケレリー(Bachelierie)ら、ネイチャー(Nature) 1991年、350 巻、頁709~12 ; ボスワズ(Boswas)ら、ジェー アクワイアード イミュン デフィシエンシー シンドローム(J. Acquired Immune Deficiency Syndrome) 1993年、6 巻、頁778~786 ; スズキ(Suzuki)ら、バイオケム アンド バイオフィズ レス コミュン(Biochem. And Biophys. Res. Comm.) 1993年、193 巻、頁277~83 ; Suzuki ら、Biochem, And Biophys, Res. Comm. 1992, 189, 1709-15 ; スズキ(Suzuki)ら、バイオケム

モル バイオ イント(Biochem. Mol. Bio. Int.) 1993年、31 (4)、頁693~700 ; シャコフ(Shakhov)ら、1990年、171 巻、頁35~47 ; およびスタール(Staal)ら、プロシーディングス オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス(Proc. Nat. Acad. Sci.) 1990年、87 巻、頁9

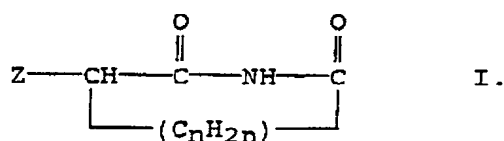
943～47]。したがって、NFκBの結合の阻害は、サイトカイン遺伝子の転写を調節でき、このようなモジュレーションや他の機構により多くの疾患の状態を有効に阻害できる。本発明の化合物は、核内のNFκBの作用を阻害し、これにより慢性関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、その他の関節炎、敗血症性ショック、敗血症、内毒素性ショック、。移植片対ホストの疾患(graft versus host disease)、るいそう、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、結節性紅斑、HIV、AIDS、及びAIDSにおける日和見感染等の（これに限定されるものではないが）様々な病気の治療に有用である。

TNF α 。およびNFκBのレベルは、相互的フィードバックループ(reciprocal feedback loop)の影響を受ける。前記のように、本発明の化合物は、TNF α 。およびNFκBの両者のレベルに影響を与える。しかしながら、どのようにして本発明の化合物がTNF α 。またはNFκBまたはその両者のレベルを調節するかは現時点では不明である。

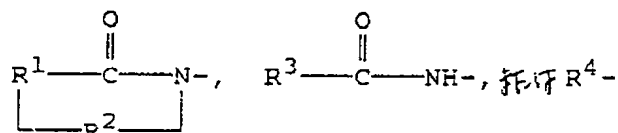
詳細な説明

本発明は、以下に詳述する非ポリペプチドイミド類がTNF α 。の作用を阻害することを見出し完成されたものである。

本発明の第一の形態は、下記式に関するものである：



ここでZは、



を表す。

但し、R¹は(i) 3, 4-ピリジン、(ii) ピロリジン、(iii) イミジゾー

R^2 は $-CO-$ または $-SO_2-$ であり；

⁴
R はアラニル基、アルギニル基、グリシル基、フェニルグリシル基、ヒスチジル基、ロイシル基、イソロイシル基、リシル基、メチオニル基、

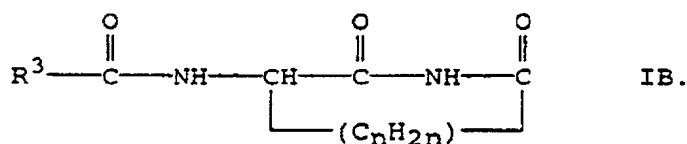
n は1、2、または3である。

$$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{O} \\ \parallel \qquad \qquad \qquad \parallel \qquad \qquad \qquad \parallel \\ \text{R}^1 - \text{C} - \text{N} - \text{CH} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} \\ \underbrace{\hspace{1.5cm}}_{\text{R}^2} \qquad \underbrace{\hspace{1.5cm}}_{(\text{C}_n\text{H}_{2n})} \end{array} \quad \text{IA.}$$

ここで、 R^1 は (i) 3, 4-ピリジン、(ii) ピロリジン、(iii) イミジゾール(imidazole)、(iv) ナフタレン、(v) チオフェン、または (vi) 無置換の、もしくはフェニル基で置換された、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバミル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲン、で置換されたフェニル基で置換された、炭素数2～6の直鎖状もしくは分岐状アルカン、の2価残基であって前記2価残基は隣接した環状炭素原子上に2価の価標を有するものであり； R^2 は $-CO-$ または $-SO_2-$ であり； n は1、2、または3である。

式IAの好適な化合物としては、 R^1 がピリジン、ナフタレンもしくはイミダゾールの2価残基であり、 R^2 が $-CO-$ であり、 n が2である化合物が挙げられる。

第二の好適な下位概念は下記式で示される化合物に関するものである：



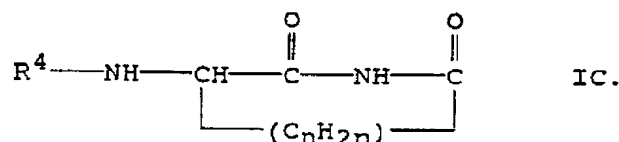
ここで、 R^3 は (i) ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンで置換されたフェニル基、(ii) ピリジル基、(iii) ピロリル基、(iv) イミダゾリル基、(v) ナフチル基、(vi) チエニル基、(vii) キノリル基、(viii) フリル基、または (ix) インドリル基であり；

n は1、2、または3である。

式IBの好適な化合物は、 R^3 がトリフルオロメチルフェニル基、シアノフェニル基、メトキシフェニル基、フルオロフェニル基またはフリル基であり、 n が2

のものである。

第三の好適な下位概念は下記式で示される化合物に関するものである：

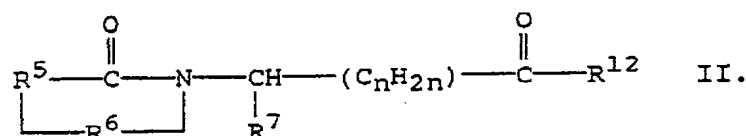


ここで、 R^4 はアラニル基、アルギニル基、グリシル基、フェニルグリシル基、ヒスチジル基、ロイシル基、イソロイシル基、リシル基、メチオニル基、プロリル基、サルコシル基、セリル基、ホモセリル基、スレオニル基、チロニル基、チロシル基、バリル基、ベンゾイミドール-2-イル(benzimidol-2-yl)、ベンゾオキサゾール-2-イル、フェニルスルホニル基、メチルフェニルスルホニル基、またはフェニルカルバモイル基であり； n は1、2、または3である。

式ICの好適な化合物は、 R^4 がフェニルスルホニル基または2-アミ

ノ-3-フェニルプロパノイルであり； n が2のものである。

本発明の第二の形態は、下記式に関するものである：



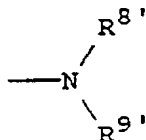
ここで、 R^5 は (i) 無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1~3の置換基で置換された、*o*-フェニレン、または (ii) ピリジン、ピロリジン、イミダゾール、ナフタレン、もしくはチオフェンの2価残基であって前記2価残基は隣接した環状炭素原子上に2価の価標を有するものであり；

R^6 は ---CO--- 、 $\text{---CH}_2\text{---}$ 、または $\text{---SO}_2\text{---}$ であり；

R^7 は (i) R^6 が $-SO_2-$ のときハロゲン、(ii) 炭素数 1～12 の直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(iii) ピリジル基、(iv) フェニル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 1～10 のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる 1 もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(v) 炭素数 1～4 のアルキル基、(vi) 無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、ア

ミノ基、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる 1～3 の置換基で置換された、ベンジル基、(vii) ナフチル基、(viii) ベンジロキシ基、または (ix) イミダゾール-4-イルメチル基であり；

R^{12} は $-OH$ 、炭素数 1～12 のアルコキシ基、または



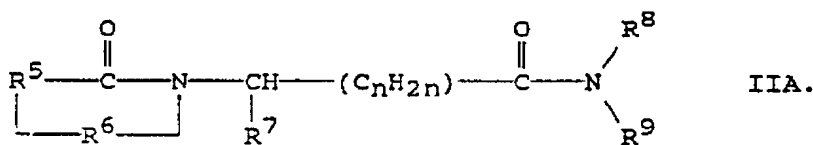
であり；

n は 0、1、2、または 3 であり；

$R^{8'}$ は水素、または炭素数 1～4 のアルキル基であり；および

$R^{9'}$ は水素、炭素数 1～4 のアルキル基、 $-COR^{10}$ 、または $-SO_2R^{10}$ であり、 R^{10} は水素、炭素数 1～4 のアルキル基、またはフェニル基である。

式IIの第一の好適な下位概念は、下記式で示される化合物である：



ここで、R⁵ は (i) 無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる 1～3 の置換基で置換された、*o*-フェニレン、または (ii) ピリジン、ピロリジン、イミダゾール、ナフタレン、もしくはチオフェンの 2 価残基であって前記 2 価残基は隣接した環状炭素原子上に 2 価の価標を有するも

のであり；

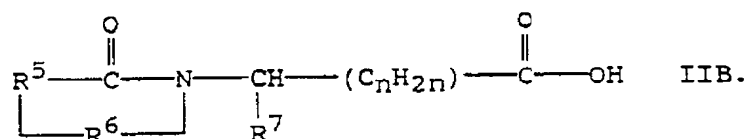
⁶
R は—CO—、—CH₂—、または—SO₂—であり；

R⁷ は (i) R⁶ が $-SO_2-$ のときハロゲン、(ii) 炭素数 1 ～ 12 の直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(iii) ピリジル基、(iv) フェニル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数 1 ～ 10 のアルキル基、炭素数 1 ～ 10 のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる 1 もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(v) 炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、(vi) 無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる 1 ～ 3 の置換基で置換された、ベンジル基、(vii) ナフチル基、(viii) ベンジロキシ基、または (ix) イミダゾール-4-イルメチル基であり；

n は0、1、2、または3であり； R^8 は水素、または炭素数1～4のアルキル基であり； R^9 は水素、炭素数1～4のアルキル基、 $-COR^{10}$ 、または $-SO_2R^{10}$ である〔但し、 R^{10} は水素、炭素数1～4のアルキル基、またはフェニル基である〕。

式IIAの好適な化合物は、 R^5 が o -フェニレンであり； R^6 が $-CO-$ であり； R^7 がフェニル基、置換されたフェニル基、またはピリジル基であり； n が0または1であり； R^8 および R^9 が水素のものである。

式IIの第二の好適な下位概念は、下記式で示される化合物である：



ここで、 R^5 は(i)無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1～3の置換基で置換された、 o -フェニレン、または(ii)ピリジン、ピロリジン、イミダゾール、ナフタレン、もしくはチオフェンの2価残基であって前記2価残基は隣接した環状炭素原子上に2価の価標を有するものであり；

R^6 は $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-SO_2-$ であり；

R^7 は(i) R^6 が $-SO_2-$ のときハロゲン、(ii)炭素数1～12の直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(iii)ピリジル基、(iv)フェニル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(v)炭素数1～4の

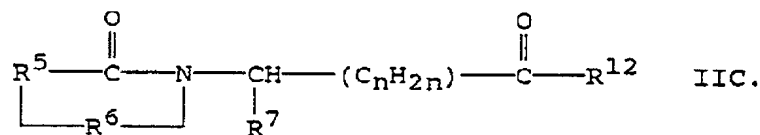
アルキル基、(vi) 無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる1～3の置換基で置換された、

ベンジル基、(vii) ナフチル基、(viii) ベンジロキシ基、または (ix) イミダゾール-4-イルメチル基であり；および

n は0、1、2、または3である。

式IIBの好適な化合物は、 R^5 が o -フェニレンであり； R^6 が $-CO-$ であり； R^7 がフェニル基、置換されたフェニル基、またはピリジル基であり； n が0または1のものである。

式IIの第三の好適な下位概念は、下記式で示される化合物である：



ここで、 R^5 は (i) 無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1～3の置換基で置換された、 o -フェニレン、または (ii) ピリジン、ピロリジン、イミダゾール、ナフタレン、もしくはチオフェンの2価残基であって前記2価残基は隣接した環状炭素原子上に2価の価標を有するものであり；

R^6 は $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-SO_2-$ であり；

R^7 は (i) R^6 が $-SO_2-$ のときハロゲン、(ii) 炭素数1～12の直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(iii) ピリジル基、(iv) フェニル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カ

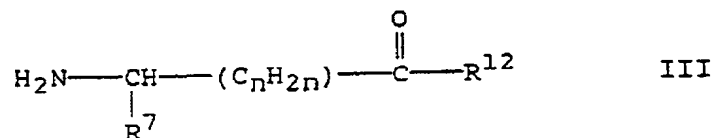
ルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ

基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1もしくはそれ以上の置換基で置換されたフェニル基、(v)炭素数1～4のアルキル基、(vi)無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる1～3の置換基で置換された、ベンジル基、(vii)ナフチル基、(viii)ベンジロキシ基、または(ix)イミダゾール-4-イルメチル基であり；

R^{12} は-OH、炭素数1～12のアルコキシ基であり；および
nは0、1、2、または3である。

式IICの好適な化合物は、 R^5 がo-フェニレンまたはアミノ基で置換されたo-フェニレンであり； R^6 が-CO-であり； R^7 がフェニル基、置換されたフェニル基、またはピリジル基であり； R^{12} がメトキシ基であり；及びnが0または1のものである。

本発明の第三の形態は、下記式に関するものである：

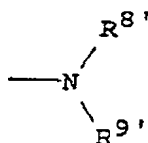


ここで、 R^7 は(i)炭素数1～12の直鎖状、分岐状、もしくは環状のアルキル基、(ii)ピリジル基、(iii)フェニル基、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、もしくはハロゲンからそれぞれ独立して選ばれる1もしくはそれ以上の置換基

で置換されたフェ

ニル基、(iv) 無置換の、もしくはニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、カルボエトキシ基、カルボメトキシ基、カルボプロポキシ基、アセチル基、カルバモイル基、アセトキシ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはハロゲンからなる群より選ばれる1～3の置換基で置換された、ベンジル基、(v) ナフチル基、(vi) ベンジロキシ基、または(vii) イミダゾール-4-イルメチル基であり；

R^{12} は-OH、炭素数1～12のアルコキシ基、-O-CH₂-ピリジル基、-O-ベンジル基または



であり；

nは0、1、2または3であり；

$R^{8'}$ は水素または炭素数1～10のアルキル基であり；および

$R^{9'}$ は水素、炭素数1～10のアルキル基、-CH₂-ピリジル基、ベンジル基、-COR¹⁰ または-SO₂R¹⁰ である〔但し、 R^{10} は水素、炭素数1～4のアルキル基またはフェニル基である〕。

本発明の化合物の例としては、2-(2, 6-ジオクソ-3-ピペリジニル)-4-アザイソインドリン-1, 3-ジオン[2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-4-azaisoindoline-1,3-dione]；2-(2, 6-ジオクソ-3-ピペリジニル)-ベンゾ[e]イソインドリン-1, 3-ジオン[2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-benzo[e]isoindoline-1,3-dione]；5-(2, 6-ジオクソ-3-ピペリジニル)-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4, 6-ジオン[5-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-pyrrolo[3,4-d]imidazole-4,6-dione]；3-(トリフルオロメチルフェニルカ

ルボキサミド) - ピペリジン-2, 6-ジオン[3-(trifluoro-methylphenylcarboxamido)-piperidine-2,6-dione]; 3- (シアノフェニルカルボキサミド) - ピペリジン-2, 6-ジオン[3-(cyano-phenylcarboxamido)-piperidine-2,6-dione]; 3- (メトキシフェニルカルボキサミド) - ピペリジン-2, 6-ジオン[3-(methoxyphenylcarboxamido)-piperidine-2,6-dione]; 3- (3-ピリジルカルボキサミド) - ピペリジン-2, 6-ジオン[3-(3-pyridylcarboxamido)-piperidine-2,6-dione]; 3- (2-フリルカルボキサミド) - ピペリジン-2, 6-ジオン[3-(2-furylcarboxamido)piperidine-2,6-dione]; 3-フェニルスルホンアミドピペリジン-2, 6-ジオン(3-phenylsulfonamidopiperidine-2,6-dione); 3- (2-アミノ-3-フェニルプロパンアミド) - ピペリジン-2, 6-ジオン[3-(2-amino-3-phenylpropanamido)-piperidine-2,6-dione]; 2-フタルイミド-2-フェニルアセトアミド(2-phthalimido-2-phenylacetamide); 3-フタルイミド-3-フェニルプロパンアミド(3-phthalimido-3-phenylpropanamide); 2-フタルイミド-3-フェニルプロパンアミド(2-phthalimido-3-phenylpropanamide); 2-フタルイミド-3- (4-ヒドロキシ) フェニルプロパンアミド[2-phthalimido-3-(4-hydroxy)phenylpropanamide]; 3-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸(3-phthalimido-3-phenylpropionic acid); 2-フタルイミド-2- (4-ヒドロキシフェニル) 酢酸[2-phthalimido-2-(4-hydroxyphenyl)acetic acid]; 2-フタルイミド-2-フェニル酢酸(2-phthalimido-2-phenyl-acetic acid); 2-フタルイミド-2- (4-フルオロフェニル) 酢酸[2-phthalimido-2-(4-fluorophenyl)acetic acid]; 2-フタルイミド-2- (2-フルオロフェニル) 酢酸[2-phthalimido-2-(2-fluorophenyl)acetic acid]; 2-フタルイミド-2- (4-フルオロフェニル) アセトアミド[2-phthalimido-2-(4-

fluorophenyl)acetamide]; 2-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸(2-phthalimido-3-phenylpropionic acid); 2-フタルイミド-4-メチルペンタン酸(2-phthalimido-4-methylpentanoic acid); 3-フェニルカルボキサミド-ピペリジン-2, 6-ジオン(3-phenylcarboxamido-piperidine-2,6-dione); 2-

フタルイミドアセトアミド(2-phthalimidoacetamide)；3-フタルイミド-プロパンアミド(3-phthalimido-propanamide)；3-フタルイミドイミダゾリン-2,5-ジオン(3-phthalimidoimidazoline-2,5-dione)；3-フェニルカルボキサミドプロパンアミド(3-phenylcarboxamidopropanamide)；2-フタルイミド-3-カルバモイルプロピオン酸(2-phthalimido-3-carbamoylpropionic acid)；2-(1,3-ジオクソ-4-アザイソインドリニル)-3-カルバモイルプロピオン酸[2-(1,3-dioxo-4-azaisoindoliny1)-3-carbamoylpropionic acid]；3-(1,3-ジオクソ-4-アザイソインドリニル)ピペリジン-2,6-ジオン[3-(1,3-dioxo-4-azaisoindoliny1)piperidine-2,6-dione]；2-(1,3-ジオクソ-4-アザイソインドリニル)-アセトアミド[2-(1,3-dioxo-4-azaisoindoliny1)-acetamide]；3-フタルイミド-3-カルバモイル-プロピオン酸(3-phthalimido-3-carbamoyl-propionic acid)；4-フタルイミドブチルアミド(4-phthalimidobutyramide)；4-フタルイミド酪酸(4-phthalimidobutyric acid)；3-フタルイミド-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl 3-phthalimido-3-(4-methoxyphenyl)-propionate]；3-フタルイミド-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル[ethyl 3-phthalimido-3-(4-methoxyphenyl)-propionate]；3-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸メチル(methyl 3-phthalimido-3-phenylpropionate)；及び3-フタルイミド-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸プロピル[propyl 3-phthalimido-3-(4-methoxyph

enyl)propionate]；2-(1'-オクソ-イソインドリン)-2-フェニルエタン酸[2-(1'-oxo-isoindoline)-2-phenylethanoic acid]；2-(1'-オクソ-イソインドリン)-2-フェニルアセトアミド[2-(1'-oxo-isoindoline)-2-phenylacetamide]；3-フェニル-2-(1'-オクソ-イソインドリン)プロパン酸[3-Phenyl-2-(1'-oxo-isoindoline)propanoic acid]；3-フェニル-2-(1'-オクソ-イソインドリン)プロピオンアミド[3-phenyl-2-(1'-oxo-isoindoline)propionamide]；3-フェニル-3-(1'-オクソ-イソインドリン)プロパン酸[3-phenyl-3-(1'-oxo-isoindoline)propanoic acid]；3-フェニ

ル-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロパンアミド[3-phenyl-3-(1'-oxo-isoindoline)propanamide]; 3-(4'-メトキシフェニル)-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロパン酸[3-(4'-methoxyphenyl)-3-(1'-oxo-isoindoline)propanoic acid]; 3-(4'-メトキシフェニル)-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロピオンアミド[3-(4'-methoxyphenyl)-3-(1'-oxo-isoindoline)propionamide]; 3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロパン酸[3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)-3-(1'-oxo-isoindoline)propanoic acid]; 3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロピオンアミド[3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)-3-(1'-oxo-isoindoline)propionamide]; 3-(3', 4'-ジエトキシフェニル)-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロパン酸[3-(3', 4'-diethoxyphenyl)-3-(1'-oxo-isoindoline)propanoic acid]; 3-(3', 4'-ジエトキシフェニル)-3-フタルイミドプロピオンアミド[3-(3', 4'-diethoxyphenyl)-3-phthalimidopropionamide]; 3-フタルイミド-3-(4'-プロポキシフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(4'-propoxyphenyl)propionic acid]; 3-フ

タルイミド-3-(4'-プロポキシフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4'-propoxyphenyl)propionamide]; 3-アミノ-3-(3'-ピリジル)プロピオン酸エチル塩酸塩[ethyl 3-amino-3-(3'-pyridyl)propionate hydrochloride]; 3-フタルイミド-3-(3'-ピリジル)プロピオン酸エチル[ethyl 3-phthalimido-3-(3'-pyridyl)propionate]; 3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionic acid]; 3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionamide]; 3-アミノ-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸エチル[ethyl 3-amino-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionate]; 3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸エチル[ethyl 3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionate]; 3-フタルイ

ミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸アミルアミド[3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionic amylamide]; 3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸ベンジルアミド[3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionic benzylamide]; 3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸エチルアミド[3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionic ethylamide]; 3-フタルイミド-3-(4'-エトキシフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(4'-ethoxyphenyl)propionic acid]; 3-フタルイミド-3-(4'-エトキシフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4'-ethoxyphenyl)propionamide]; 3-(シス-ヘキサヒドロフタルイミド)-3-フェニルプロピオン酸[3-(cis-hexahydrophthalimido)-3-phenylpropionic acid]; 3-(シス-ヘキサヒドロフタルイミド)-3-フ

ェニルプロピオンアミド[3-(cis-hexahydrophthalimido)-3-phenylpropionamide]; 3-(4-メチルフタルイミド)-3-フェニルプロピオン酸[3-(4-methylphthalimido)-3-phenylpropionic acid]; 3-(シス-5-ノルボネン-エンド-2, 3-ジカルボン酸イミド)-3-フェニルプロピオン酸[3-(cis-5-norbornene-endo-2, 3-dicarboxylic imide)-3-phenylpropionic acid]; 3-(2, 3, 4, 5-テトラクロロフタルイミド)-3-(4'-メトキシフェニル)-プロピオン酸[3-(2, 3, 4, 5-tetrachlorophthalimido)-3-(4'-methoxyphenyl)-propionic acid]; 3-(4'-ニトロフタルイミド)-3-(4'-メトキシフェニル)-プロピオン酸[3-(4'-nitrophthalimido)-3-(4'-methoxyphenyl)-propionic acid]; 3-フタルイミド-3-(2'-ナプチル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(2'-naphthyl)-propionic acid]; 3-フタルイミド-3-(2'-ナプチル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(2'-naphthyl)-propionamide]; 3-(1, 3-ジオクソ-5-アザイソインドール-2-イル)-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-プロピオン酸メチル[methyl 3-(1, 3-dioxo-5-azaisoindol-2-yl)-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)-propionate]; 3-フタルイミド-3-(4'-ベンジロキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオン酸[3-phtha

limido-3-(4'-benzyloxy-3'-methoxyphenyl)-propionic acid]; 3-フタルイミド-3-(4'-ベンジルオキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4'-benzyloxy-3'-methoxyphenyl)-propionamide]; 3-フタルイミド-3-(4'-ブトキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(4'-butoxy-3'-methoxyphenyl)-propionic acid]; 3-フタルイミド-3-(4'-ブトキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4'-butoxy-3'-methoxyphenyl)-propionamide]; 2-(3, 4, 5, 6-テトラク

ロロフタルイミド)-2-フェニル酢酸[2-(3, 4, 5, 6-tetrachlorophthalimido)-2-phenylacetic acid]; 2-(4', 5'-ジクロロフタルイミド)-2-フェニル酢酸[2-(4', 5'-dichlorophthalimido)-2-phenylacetic acid]; 2-フェニル-2-(3'-ニトロフタルイミド)酢酸[2-phenyl-2-(3'-nitrophthalimido)acetic acid]; 3-(4'-メトキシフェニル)-3-(3'-ニトロフタルイミド)プロピオン酸[3-(4'-methoxyphenyl)-3-(3'-nitrophthalimido)propionic acid]; 3-(4', 5'-ジクロロフタルイミド)-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオン酸[3-(4', 5'-dichlorophthalimido)-3-(4'-methoxyphenyl)propionic acid]; 3-フタルイミド-3-(3-, 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸 3-ピリジンメチル[3-pyridinemethyl 3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionate]; N-3-メチルピリジル 3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジクロロフェニル)プロピオンアミド[N-3-methylpyridyl 3-phthalimido-3-(3', 4'-dichlorophenyl)propionamide]; 3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジクロロフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(3', 4'-dichlorophenyl)propionamide]; 3-アミノ-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル塩酸塩[methyl 3-amino-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionate hydrochloride]; 3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl 3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionate]; (S)-N-ベンジル-N-(R)-a-メチルベンジル-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸

メチル[methyl (S)-N-benzyl-N-(R)-a-methylbenzyl-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate]; (S)-3-アミノ-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル塩酸塩[methyl (S)-3-amino-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate hydrochloride];

(S)-3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl (S)-3-phthalimido-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate]; (R)-3-(N-ベンジル-N-(S)-a-メチルベンジルアミノ)-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl (R)-3-(N-benzyl-N-(S)-a-methylbenzylamino)-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate]; (R)-3-アミノ-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル塩酸塩[methyl (R)-3-amino-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate hydrochloride]; (3R)-3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl (3R)-3-phthalimido-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate]が挙げられる。

本明細書において使用される「アルキル」という言葉は、一価の飽和枝分れ鎖のまたは直鎖の炭化水素を意味する。特記しない限り、このような鎖は1から18個の炭素原子を含む、このようなアルキル基の代表例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル等がある。「低級」と称される場合には、アルキル基は1から6個の炭素原子を有する。同様の炭素含量が、母言語(parent term)である「アルカン」及び「アルコキシ」等の派生言語(derivative term)に適用される。

本発明の化合物は、適任の専門家の監督下では、TNF α の望ましくない作用を阻害するのに用いることができるとされている。本発明の化合物は、単独であるいは抗生物質、ステロイドなどの他の治療用薬剤と

共に、治療を必要とする哺乳動物に、経口、経腸(rectally)、または腸管外に投与できる。経口投与の形態としては、錠剤、カプセル、糖剤、及び同様の形状の圧縮された薬剤の形態(compressed pharmaceutical form)が挙げられる。20～100mg/mlを含む等張生理食塩水(isotonic saline solution)が、筋肉内、鞘内、静脈内及び動脈内経路による投与などの腸管外投与用に用いられる。鞘内の投与は、ココア油等の従来の担体から配合された坐薬を使用することによって行うことができる。

投与管理(regimen)は、患者の特殊な適応症、年齢、体重、及び通常の体の状態、さらには目的とする応答性によって決定されなければならないが、一般的には、投与量は、約10～約500mg/日であり、一日に一回若しくは複数回の投与が必要である。通常、初期の処置管理は、本発明の化合物によって他のTNF α が仲介する病気の状態に関するTNF α 活性力有効に妨げられることが知られている処置管理と同様でよい。処置された人は、T細胞数及びT4/T8の割合および/または逆転写酵素若しくはウィルスタンパク質の量等のウィルス血症の程度を、および/または悪液質若しくは筋肉の退化などの問題に関連したサイトカインが介する病気の進行を定期的に調べられる。通常の処置管理の後直ぐに効果が表われない場合には、例えば、1週間い50%の割合で、サイトカイン活性を阻害する物質の投与量を増やす。

本発明の化合物は、また、ヘルペスウィルスによって引き起こされる感染症、あるいはウィルス性結膜炎等の、ウィルスによる感染症などの、過剰なTNF α の生産が介するまたは悪化させる極在的な病気の症状の治療または予防にそれぞれ局所的に使用することもできる。

本発明の化合物は、さらに、TNF α の生産を防止(prevention)または阻害(inhibition)する必要のあるヒト以外の哺乳動物の獣医学的な治

療にも使用できる。動物を治療または予防のために処置されるTNF α が仲介する病気としては、上記したような病気の状態(state)があるが、特にウィルスによる感染症が挙げられる。その例としては、ネコの免疫不全ウィルス(feline immunodeficiency virus)、ウマ伝染性貧血ウィルス(equine infectious anaemia

virus)、ヤギ関節炎ウイルス(caprine arthritis virus)、ビスナウイルス(visna virus)、及びレトロウイルス(maedi virus)、さらには他のレンチウイルス(lentivirus)が挙げられる。

上記化合物によってはキラリティの核(center)を有するものもあり、これらは光学異性体として存在する。これらの異性体のラセミ化合物及び個々の異性体自体は、両方とも、さらには、キラリティの核(chiral center)が2つ存在する際にはジアステレオマーは、本発明の概念に含まれる。ラセミ化合物は上記したのと同様にしてまたはキラル吸収剤(chiral absorbent)を用いたクロマトグラフィー等により機械的に個々の異性体に分離できる。または、個々の異性体を、キラル状(chiral form)に調製してもよく、または樟脳-10-スルホン酸(10-camphor sulfonic acid)、樟脳酸、 α -ブromo樟脳酸(alpha-bromocamphoric acid)、メトキシ酢酸、酒石酸、ジアセチル酒石酸(diacetyltartaric acid)、リンゴ酸、ピロリドン-5-カルボン酸の各鏡像異性体等の、キラル酸(chiral acid)と塩を形成し、さらに、分解した塩基の1つまたは両方を除去し、必要であれば上記工程を繰り返すことによって混合物から化学的に分離し、実質的に他を含まない(すなわち、95%超の光学純度(optical purity)を有する形態で)一方または両方を得てもよい。

本発明の化合物は、一般的にイミド類の調製として既知の方法を用いることにより調製できる。しかしながら、本発明は、以下により詳細に述べるが、最終的な化合物の形成方法に改良を加えたものをも含むもの

である。

実質的にはシリー(Shealy)ら、(ケム アンド インド(Chem. & Ind.))、(1965年)頁1030~1031)及びシリー(Shealy)ら、(ジェー ファームサイ(J. Pharm. Sci.))、57巻、頁757~764(1968年))に記載されたのと同様にして、N-アルコキシカルボニルイミド(N-alkoxycarbonylimide)及びアミンを炭酸ナトリウムまたは重炭酸ナトリウム等の塩基の存在下で反応させ、N-置換イミドを得る。または、環状酸無水物を適当なアミンと反応させてイミドを形成してもよい。環状イミドの形成を、N, N'-カルボニルイニダ

ゾール(N,N'-carbonyldiimidazole)と共に適当に置換されたジカルボン酸モノアミド(dicarboxylic acid monoamide)の無水テトラヒドロフラン(anhydrous tetrahydrofuran)溶液を還流することによって行ってもよい。収率が50%未満である従来の方法に対して、本発明の反応は、60%を超える、場合によっては90%を超える収率が得られる。また、この反応は、より広い適用性を有するので、本発明の化合物の調製のみならずサリドマイド等の既知の化合物の調製にも有用である。

上記化合物によるTNF α の製造の防止または阻害は、従来と同様、抗TNF α 抗体を用いてアッセイできる。例えば、プレート(ヌンク イムノプレート(Nunc Immunoplate)、ロスキルデ(Roskilde)、デンマーク)を、4℃で12から14時間、5 μ g/mlの精製ウサギ抗TNF α 抗体で処理する。次に、このプレートを、5mg/mlのBSAを含むPBS/0.05%ツイーン(Tween)で25℃で2時間ブロックする。洗浄後、100 μ lの未知物質及びコントロールを添加し、プレートを4℃で12から14時間インキュベートする。このプレートを洗浄し、ペルオキシダーゼ(西洋ワサビ)とマウス抗TNF α モノクローナル抗体との複合体(conjugate)を用いて検定し、0.012%過酸化水素を

含むリン酸-クエン酸緩衝液(phosphate-citrate buffer)に溶解したo-フェニレンジアミンで発色させ、492nmで読み取る。

以下の実施例によって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明の概念を制限するものではなく、本発明の概念は以下の請求の範囲にのみ定義されると考えるべきである。

実施例 1

100mlの酢酸に溶解した(S)-グルタミン(14.6g、100mmo1)及び2,3-ピリジンジカルボン酸無水物(2,3-pyridinedicarboxylic anhydride)(14.9g、100mmo1)の攪拌懸濁液を、1時間、加熱還流した。この反応溶液を冷却して固体を形成した。この固体を濾過により除去し、酢酸で洗浄することにより、7.11g(26%)の2-(1,3-ジオクソ-4-アザイソインドリン-2-イル)グルタミンアミド酸[2-(1,3-dioxo-4-azaisoin

dolin-2-yl)glutaramic acid]を得る。さらに、この生成物を700mlの還流エタノール(refluxing ethanol)中でスラリー化し、冷却し、濾過し、乾燥することにより精製し、222～226℃の融点を有する白色粉末を得る：

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.25 (br s, 1H, COOH)、9.04 (dd, 1H, $J=1.2, 4.9\text{ Hz}$, pyr)、8.37 (dd, 1H, $J=1.2, 7.8\text{ Hz}$, pyr)、7.85 (dd, 1H, $J=4.9, 7.8\text{ Hz}$, pyr)、7.20 (s, 1H, CONH₂)、6.73 (s, 1H, CONH₂)、4.83 (dd, 1H, $J=10.2, 4.8\text{ Hz}$, CHN)、2.55–1.90 (m, 4H, CH₂CH₂)； $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1173.2、170.21、165.8、165.7、155.4、150.9、131.7、128.3、126.9、51.5、31.4、24.0。

グルタミンの代わりにアスパラギンを用いることによって、2-(1,3-ジオクソー4-アザイソインドリン-2-イル)マロンアミド酸[2-(1,3-dioxo-4-azaisoindolin-2-yl)malonamic acid]が製造される。

前記した方法において2,3-ピリジンジカルボン酸無水物の代わりに等量の2,3-ナフタレンジカルボン酸無水物(2,3-naphthalenedicarboxylic anhydride)及び4,5-イミダゾールジカルボン酸無水物(2,3-imidazoledicarboxylic anhydride)を用いることによって、それぞれ、2-(1,3-ジオクソベンゾ[e]イソインドリン-2-イル)グルタミンアミド酸[2-(1,3-dioxobenzo[e]isoindolin-2-yl)glutaramic acid] および2-(4,6-ジオクソピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル)グルタミンアミド酸[2-(4,6-dioxopyrrolo[3,4-d]imidazol-5-yl)glutaramic acid]が得られる。

実施例2

20mlのテトラヒドロフランに溶解した1.39g (5.01mmol)の2-(1,3-ジオクソー4-アザイソインドリン-2-イル)グルタミンアミド酸(実施例1を参照)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.890g、5.49mmol)及びN,N-ジメチルアミノピリジン(0.005g、0

、0.4 mmol) の攪拌懸濁液を15時間還流する。この反応スラリーを冷却し、固形物を濾過により除去し、最小限のテトラヒドロフランで洗浄する。2-(2,6-ジオクソ-3-ピペリジニル)-4-アザイソインドリン-1,3-ジオン[2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-4-azaisoindoline-1,3-dione] (0.859 g, 66%) を白色粉末として回収する。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H, NHCO)、9.04 (d, 1H, J=5.0 Hz, pyr)、8.39 (d, 1H, J=7.7 Hz, pyr)、7.86 (dd, 1H, J=5.0, 7.7 Hz, pyr)、5.2

5 (dd, 1H, J=15.3, 13 Hz, 1H, CHCO)、3.05-2.75 (m, 1H, CH₂CO)、2.75 (m, 2H, CH₂CO, CH₂)、2.20-2.00 (m, 1H, CH₂CO, CH₂) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172.6、169.6、165.4、155.3、150.8、131.7、128.2、126.9、49.0、30.8、21.8。C₁₂H₉N₃O₄に関する分析計算 理論値：C 55.60；H 3.50；N 16.21、実測値：C 55.50；H 3.53；N 16.11。

前記方法において2-(1,3-ジオクソ-4-アザイソインドリン-2-イル)マロンアミド酸を代わりに用いると、2-(2,5-ジオクソ-3-ピロリジニル)-4-アザイソインドリン-1,3-ジオン[2-(2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl)-4-azaisoindoline-1,3-dione]が得られる。

前記方法において等量の2-(1,3-ジオクソベンゾ[e]イソインドリン-2-イル)グルタミンアミド酸及び2-(4,6-ジオクソピロロ[3,4-d]イミダゾール-5-イル)グルタミンアミド酸を代わりに用いることによって、それぞれ、2-(2,6-ジオクソ-3-ピペリジニル)-ベンゾ[e]イソインドリン-1,3-ジオン[2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-benzo[e]isoindoline-1,3-dione]および5-(2,6-ジオクソ-3-ピペリジニル)-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4,6-ジオン[5-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-pyrrolo[3,4-d]imidazole-4,6-dione]が得られる。

L-グルタミン (2.92 g、20.0 mmol) 及び水酸化ナトリウム (20 mmol) の水溶液をアセトニトリル (40 ml) に溶かしたフェニルイソシアネート (2.4 g、2.2 ml、20 mmol) の

攪拌溶液に添加する。この反応混合物を45時間攪拌し、部分的に濃縮しアセトニトリルを除去する。さらにこの反応混合物を酢酸エチルで洗浄する (各々2×25 ml)。反応混合物のpHを4Nの塩酸で1～2に調節する。反応混合物のスラリーを濾過し、固形物を洗浄し乾燥することによって、4.70 gのN-フェニル-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレア[N-phenyl-N'-(4-carboxybutyramide)urea] (89%) を白色粉末として得る。

上記方法においてフェニルイソシアネートの代わりに4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート、3-シアノフェニルイソシアネート、2-メトキシフェニルイソシアネート、フル-2-イルイソシアネート(fur-2-ylisocyanate)、及びピリド-3-イルイソシアネート(pyrid-3-ylisocyanate)を用いることによって、それぞれ、N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレア[N-(4-trifluoromethylphenyl)-N'-(4-carboxybutyramide)urea]、N-(3-シアノフェニル)-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレア[N-(3-cyanophenyl)-N'-(4-carboxybutyramide)urea]、N-(2-メトキシフェニル)-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレア[N-(2-methoxyphenyl)-N'-(4-carboxybutyramide)urea]、N-(フル-2-イル)-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレア[N-(fur-2-yl)-N'-(4-carboxybutyramide)urea]、及びN-(ピリド-3-イル)-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレア[N-(pyrid-3-yl)-N'-(4-carboxybutyramide)urea]が得られる。

実施例 4

N-フェニル-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレア (2.00 g、7.54 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解したカルボニルジイミダゾール (1.24 g、7.95 mmol) と混

合し、16時間、加熱、還流する。この反応混合物を濃縮し、残渣を水(25 ml)中でスラリー化する。このようにして得られたスラリーを濾過し、固形物を水で洗浄し、空気乾燥することによって、白色粉末として0.63 gのN-フェニル-N'-(2-グルタルイミド)ウレア[N-phenyl-N'-(2-glutarimide)urea]とも称される3-フェニルカルボキサミドピペリジン-2,6-ジオン(3-phenylcarboxamidopiperidine-2,6-dione)が得られる。放置した後、濾液を再度濾過し、さらに0.70 gの物質を得る。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H, CONHCO)、7.6-7.2 (m, 6H, Ar, ArNH)、6.83 (s, 1H, NHCH)、4.26 (t, 1H, CHCO)、2.4-1.8 (m, 4H, CH₂CH₂) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 173.2、155.6、132.2、128.7、127.7、126.7、55.7、29.8、27.2。C₁₂H₁₃N₃O₃に関する分析計算 理論値：C 58.29 ; H 5.29 ; N 16.99、実測値：C 58.12 ; H 5.17 ; N 17.02。

上記方法においてN-フェニル-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレアの代わりにN-(4-トリフルオロメチルフェニル)-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレア、N-(3-シアノフェニル)-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレア、N-(2-メトキシフェニル)-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレア、N-(フル-2-イル)-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレア、及びN-(ピリド-3-イル)-N'-(4-カルボキシブチルアミド)ウレアを用いると、それぞれ、3-(4-トリフルオロメチルフェニルカルボキサミド)ピペリジン-2,6-ジオン[3-(4-trifluoromethylphenylcarboxamido)piperidine-2,6-dione]、3-(3-シアノフェニルカ

ルボキサミド)ピペリジン-2,6-ジオン[3-(3-cyanophenylcarboxamido)piperidine-2,6-dione]、3-(2-メトキシフェニルカルボキサミド)ピペリジン-2,6-ジオン[3-(2-methoxyphenylcarboxamido)piperidine-2,6-dione]、3-(フル-2-イルカルボキサミド)ピペリジン-2,6-ジオン[3-(fur-2-ylcarboxamido)piperidine-2,6-dione]、及び3-(ピリド-3-イルカルボキサ

ミド) ピペリジン-2, 6-ジオン[3-(pyrid-3-ylcarboxamido)piperidine-2,6-dione]が得られる。

実施例 5

450 ml の水に溶解したフェニルグリシン (3.0 g、20 mmol) 及び炭酸ナトリウム (2.23 g、21 mmol) の攪拌混合物に N-エトキシカルボニルフタルイミドを添加する。45 分後、この反応スラリーを濾過する。濾液を攪拌し、pH を 4 N の塩酸で 1~2 に調節する。1 時間後、このようにして得られたスラリーを濾過し、固形物を水で洗浄する。次に、固形物を真空中 (60 °C、<1 mm) で乾燥することによって、白色粉末として 2.88 g (51%) の N-フタロイルフェニルグリシン (N-phthaloylphenylglycine) とも称される 2-フタルイミド-2-フェニル酢酸 (2-phthalimido-2-phenylacetic acid) が得られる。

上記実施例の方法においてフェニルグリシンの代わりに β -フェニル- β -アラニン、 α -フェニル- β -アラニン、ヒスチジン、及びチロシンを用いることによって、それぞれ、3-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸 (3-phthalimido-3-phenylpropionic acid)、2-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸 (2-phthalimido-3-phenylpropionic acid)、2-フタルイミド-3-イミダゾリルプロピオン酸 (2-phthalimido-3-imidazolylpropionic acid)、及び 2-フタルイミド-3-(4-

ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 (2-phthalimido-3-(4-hydroxyphenyl)propionic acid) が得られる。

実施例 6

テトラヒドロフラン (50 ml) に溶かした 2-フタルイミド-2-フェニル酢酸 (2.50 g、8.89 mmol) の攪拌混合物にカルボニルジイミダゾール (1.50 g、9.25 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジンの数個の結晶を添加する。次に、この反応物を 45 分間 50 °C に加熱する。反応混合物を室温にまで冷却した後、1 ml の濃縮水酸化アンモニウムをシリンジで加える。反応物を 1 時間攪拌した後、50 ml の水で希釈し、部分的に濃縮し、大半のテ

トラヒドロフランを除去する。このようにして得られたスラリーを濾過し、固形物を大量の水で洗浄する。固形物を真空中（60℃、＜1mm）で乾燥して、灰色がかった白色の粉末として1.9g（76%）のN-フタロイルフェニルグリシンアミド(N-phthaloylphenylglycinamide)とも称される2-フタルイミド-2-フェニルアセトアミド(2-phthalimido-2-phenylacetamide)を得る：融点 218～220℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.00-7.75 (m, 4H, Ar)、7.61 (br s, 1H, CONH₂)、7.55-7.20 (m, 6H, Ar, CONH₂)、5.82 (s, 1H, CHO₂)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 168.2、167.1、135.6、134.5、131.4、129.4、127.9、127.7、123.1、56.3。C₁₆H₁₂N₂O₃に関する分析計算 C；H；N。

上記実施例の工程において2-フタルイミド-2-フェニル酢酸の代わりに3-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸、2-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸、2-フタルイミド-3-イミダゾリルプロピオン酸、及び2-フタルイミド-3-(4-ヒドロキシフェニル)

プロピオン酸を用いることによって、それぞれ、3-フタルイミド-3-フェニルプロパンアミド(3-phthalimido-3-phenylpropanamide)、2-フタルイミド-3-フェニルプロパンアミド(2-phthalimido-3-phenylpropanamide)、2-フタルイミド-3-イミダゾリルプロパンアミド(2-phthalimido-3-imidazolylpropanamide)、及び2-フタルイミド-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド(2-phthalimido-3-(4-hydroxyphenyl)propanamide)が得られる。

実施例7

100mlの水に溶解したβ-アラニン（4.45g、50.0mmol）及び炭酸ナトリウム（5.35g、50.5mmol）の攪拌混合物に、N-エトキシカルボニルフタルイミド（10.95g、50.0mmol）を添加する。

1. 5時間後、反応スラリーを濾過する。この濾液を攪拌し、pHを4Nの塩酸で1～2に調節する。15分後、このようにして得られたスラリーを濾過し、固形物を水で洗浄する。固形物を真空中（60℃、＜1mm）で乾燥して、白色粉

末として6.96 g (64%) の3-フタルイミドプロピオン酸(3-phthalimido propionic acid)とも称されるN-フタロイル-β-アラニンを得る。

実施例8

テトラヒドロフラン(25 ml)に溶解したN-フタロイル-β-アラニン(2.19 g、10.0 mmol)の攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール(1.62 g、10.0 mmol)及び4-N,N-ジメチルアミノピリジンの数個の結晶を加えた後、さらに15 mlのテトラヒドロフラン(ml)を加える。次に、この反応物を1時間40~45℃に加熱する。反応混合物を室温にまで冷却した後、1 mlの濃縮水酸化アンモニウムをシリンジで加える。反応物を20分間攪拌し、このようにして得られたスラリーを濾過し、固形物をテトラヒドロフランで洗

浄する。固形物を真空中(60℃、<1 mm)で乾燥することによって、白色粉末として、1.72 g (79%) の3-フタルイミドプロパンアミド(3-phthalimidopropanamide)とも称されるN-フタロイル-β-アラニンアミドが得られる：融点 252~253℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.00-7.70 (m, 4H, Ar)、7.45 (br s, 1H, CONH₂)、6.89 (br s, 1H, CONH₂)、3.78 (t, 2H, J=7 Hz, CH₂CO)、2.43 (t, 2H, CH₂)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.5、167.6、134.2、131.6、122.9、34.1、33.5。C₁₁H₁₀N₂O₃に関する分析計算 理論値：C 60.55；H 4.62；N 12.84、実測値：C 60.49；H 4.59；N 12.82。

実施例9

グリシンアミド塩酸塩(2.20 g、20.0 mmol)及び炭酸ナトリウム(2.54 g、24 mmol)を25 mlの水に溶解した攪拌溶液に、N-エトキシカルボニルフタルイミド(4.38 g、23.0 mmol)を添加する。このようにして得られた懸濁液を1.5時間攪拌した後、濾過することによって、白色粉末として3.22 g (79%)の未精製物を得る。この未精製物を200

mlの還流エタノール中でスラリー化する。このようにして得られたスラリーを、室温まで冷却した後、濾過し、固形物を真空中(60℃、<1mm)で乾燥して、白色粉末として2.65g(65%)のN-フタロイルグリシンアミド(N-phthaloylglycinamide)を得る：融点 199~201℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.00-7.8 (m, 4H, Ar)、7.70 (br s, 1H, CONH₂)、7.26 (br s, 1H, CONH₂)、4.16 (s, 2H, CH₂)；¹³C NMR (DMSO

-d₆) δ 167.8、167.5、134.4、131.7、123.1、39.9。C₁₁H₁₀N₂O₃に関する分析計算 理論値：C 60.55；H 4.62；N 12.84、実測値：C 60.49；H 4.59；N 12.82。

実施例10

L-グルタミン(43.8g、300mmol)及び炭酸ナトリウム(33.4g、315mmol)を750mlの水に溶解した攪拌溶液に、固体としてのN-エトキシカルボニルフタルイミド[65.8(97%純度、67.8g)、300mmol]を一気に加える。1時間後、この反応混合物を濾過することにより未反応のN-エトキシカルボニルフタルイミドを除去する。攪拌濾液のpHを4Nの塩酸で3~4に調節する。次に、この混合物をN-フタロイル-L-グルタミンと共に撒き、pHを4Nの塩酸で1~2に調節する。このようにして得られたスラリーを1時間攪拌する。このスラリーを濾過し、固形物を大量の水で洗浄する。固形物を空気乾燥した後、一晚真空中(60℃、<1mm)にて乾燥することによって、白色粉末として、49.07g(59%)の2-フタルイミドグルタミンアミド酸(2-phthalimidoglutaramic acid)とも称されるN-フタロイル-L-グルタミン(N-phthaloyl-L-glutamine)が得られる。

実施例11

無水テトラヒドロフラン(300ml)にN-フタロイル-L-グルタミン(48.0g、174mmol)、カルボニルジイミダゾール(30.43g、188mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン(0.105g、0.861

mmol) を溶解した攪拌混合物を、16時間、加熱、還流する。この反応スラリーを濾過し、固形物を塩化メチレン(200ml)で洗浄する。この固形物を空気乾燥した後、真空中

(60℃) < 1mm) で乾燥して、白色粉末として40.40g (90%) のサリドマイドを得る：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H, NH)、8.05-7.80 (br s, 4H, Ar)、5.18 (dd, 1H, J=12, 5Hz, CHCO)、3.05-2.85 (m, 1H, CH₂CO)、2.70-2.45 (m, 2H, CH₂CH₂)、2.15-2.00 (m, 1H, CH₂)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172.8、169.8、167.1、134.9、131.2、123.4、49.0、30.9、22.0。

実施例12

100mlの酢酸に(S)-グルタミン(14.6g、100ml)及びピリジン-2,3-ジカルボン酸無水物(14.9g、100mmol)を溶解した攪拌懸濁液を1時間還流しながら加熱した。このようにして得られた溶液を冷却する。冷却した際に形成される固形物を濾過し、固形物を酢酸で洗浄し乾燥することによって、7.11g (26%)の未精製物が得られる。この未精製物を700mlの還流エタノール中でスラリー化し、懸濁液を冷却し、スラリーを濾過によって集め、乾燥することによって、白色粉末として、6.10g (23%)の2-(1,3-ジオクソ-4-アザイソインドール-2-イル)-3-カルバモイルプロピオン酸[2-(1,3-dioxo-4-azaisoindol-2-yl)-3-carbamoylpropionic acid]とも称されるN-キノリニルグルタミン(N-quinolinylglutamine)を得る：融点 222~226℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.25 (br s, 1H, COOH)、9.04 (dd, 1H, J=1.2, 4.9Hz, pyr)、8.37 (dd, 1H, J=1.2, 7.8Hz, pyr)、7.85 (dd, 1H, J=4.9, 7.8Hz, pyr)、7.20 (s, 1H, CONH₂)、6.73

(s, 1H, CONH₂)、4.83 (dd, 1H, J=10.2, 4.8 Hz, CHN)、2.55-1.90 (m, 4H, CH₂CH₂) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 117.3, 22, 170.2, 165.8, 165.7, 155.4, 150.9, 131.7, 128.3, 126.9, 51.5, 31.4, 24.0。

実施例13

20mlのテトラヒドロフランに溶かしたN-キノリニルグルタミン(1.39g、5.01mmol)、カルボニルジイミダゾール(0.890g、5.49mmol)、及びN,N-ジメチルピリジン(0.005g、0.04mmol)の攪拌懸濁液を15時間還流しながら加熱する。冷却後、反応スラリーを濾過し、固形物を最小限のテトラヒドロフランで洗浄し乾燥することによって、白色粉末として、0.859g(66%)の3-(1,3-ジオクソ-4-アザイソインドール-2-イル)-2,6-ジオクソピペリジン[3-(1,3-dioxo-4-azaisoindol-2-yl)-2,6-dioxopiperidine]とも称されるN-キノリニルグルタリミド(N-quinolinylglutarimide)が得られる：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H, NHCO)、9.04 (d, 1H, J=5.0 Hz, pyr)、8.39 (d, 1H, J=7.7 Hz, pyr)、7.86 (dd, 1H, J=5.0, 7.7 Hz, pyr)、5.25 (dd, 1H, J=15.3, 13 Hz, 1H, CHCO)、3.05-2.75 (m, 1H, CH₂CO)、2.75 (m, 2H, CH₂CO, CH₂)、2.20-2.00 (m, 1H, CH₂CO, CH₂) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 172.6、169.6、165.4、155.3、150.8、131.7、128.2、126.9、49.0、30.8、21.8。C₁₂H₉N₃O₄に関する分析計算
理論値：C 55.60；H 3.50；N 16.21、

実測値：C 55.50；H 3.53；N 16.11。

実施例14

450mlの水にフェニルグリシン(3.0g、20mmol)及び炭酸ナトリウム(2.23g、21mmol)を溶解した攪拌混合物に、N-エトキシカ

ルボニルフタルイミド (4.38 g、20 mmol) を加える。45分後、反応スラリーを濾過する。濾液を攪拌し、pHを4Nの塩酸で1~2に調節する。1時間後、このようにして得られたスラリーを濾過し、固形物を水で洗浄する。この固形物を真空中 (60℃、<1 mm) で乾燥して、白色粉末として、2.88 g (51%) の2-フタルイミド-フェニル酢酸 (2-phthalimido-phenylacetic acid) を得る。

(R)-フェニルグリシンを使用することによって、白色粉末として、(R)-2-フタルイミド-フェニル酢酸 [(R)-2-phthalimido-phenylacetic acid] が得られる：融点 175~177℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250 MHz) δ 12.50 (br s, 1H)、7.95-7.85 (m, 4H)、7.55-7.28 (m, 5H)、6.04 (s, 1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 168.9、166.9、135.0、134.9、131.0、129.1、128.1、127.9、123.5、56.1。C₁₆H₁₁NO₄に関する分析計算 理論値：C 68.32；H 3.94；N 4.98、実測値：C 68.32；H 3.85；N 4.95。

(S)-フェニルグリシンからも同様にして、白色粉末として、(S)-2-フタルイミド-フェニル酢酸 [(S)-2-phthalimido-phenylacetic acid] を得る：融点 180~184℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250 MHz) δ 12.5 (br s, 1H)、7.95-7.85 (m, 4H)、7.55-7.28 (m, 5H)、6.04 (s,

1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 168.9、166.9、135.0、134.9、130.9、129.1、128.1、127.9、123.5、55.1。C₁₆H₁₁NO₄に関する分析計算 理論値：C 68.32；H 3.94；N 4.98、実測値：C 68.14；H 3.87；N 4.96。

実施例 15

N-フタロイルグリシン (2.50 g、8.89 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解した攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール (1.50

g、9.25mmol)及び4-N,N-ジメチルアミノピリジンの数個の結晶を加える。次に、この反応物を45分間50℃に加熱する。反応混合物を室温にまで冷却した後、1mlの濃縮水酸化アンモニウムをシリンジで加える。反応物を1時間攪拌した後、50mlの水で希釈し、部分的に濃縮することにより、大半のテトラヒドロフランを除去する。このようにして得られたスラリーを濾過し、固形物を大量の水で洗浄する。固形物を真空中(60℃、<1mm)で乾燥することによって、灰色がかった白色粉末として、1.9g(76%)の2-フタルイミド-2-フェニルアセトアミド(2-phthalimido-2-phenylacetamide)が得られる：融点 218~220℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.00-7.75 (m, 4H, Ar)、7.61 (br s, 1H, CONH₂)、7.55-7.20 (m, 6H, Ar, CONH₂)、5.82 (s, 1H, CHCO₂)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 168.2、167.1、135.6、134.5、131.4、129.4、127.9、127.7、123.1、56.3。

実施例16

100mlの水にβ-アラニン(4.45g、50.0mmol)及び炭酸ナトリウム(5.35g、50.0mmol)を溶かした攪拌混合物に、N-エトキシカルボニルフタルイミド(10.95g、50.0mmol)を添加する。1.5時間後、反応スラリーを濾過する。濾液を攪拌し、pHを4Nの塩酸で1~2に調節する。15分後、このようにして得られたスラリーを濾過し、固形物を水で洗浄する。固形物を真空中(60℃、<1mm)で乾燥することによって、白色粉末として、6.96g(64%)の3-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸(3-phthalimido-3-phenylpropionic acid)とも称されるN-フタロイル-β-アラニンが得られる。

実施例17

N-フタロイル-β-アラニン(2.19g、10.0mmol)のテトラヒドロフラン(25ml)の攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール(1.62g、10.0mmol)と少量の結晶4-N,N-ジメチルアミノピリジンを加え

、さらにテトラヒドロフラン (15 ml) を加える。その混合物を 40~45℃ で1時間加熱する。反応混合物を室温に冷却した後、濃水酸化アンモニウム 1 ml をシリンジから加える。反応混合物を 20分攪拌し、得られるスラリーを濾過し、固形物をテトラヒドロフランで洗浄する。固形物を真空で (60℃、<1 mm) 乾燥して 1.72 g (79%) の 3-フタルイミドプロピオン酸 (3-phthalimidopropionic acid) と称することができる N-フタロイル-β-アラニン アミドを白い粉末として得る：融点 252~253℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.00-7.70 (m, 4H, Ar)、7.45 (br s, 1H, CONH₂)、6.89 (br s, 1H, CONH₂)、3.78 (t, 2H, J=7Hz, CH₂CO)、2.43 (t, 2H, CH₂)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.5、167.6、134.2、131.6、122.9、34.

1、33.5。C₁₁H₁₀N₂O₃ に関する分析計算 理論値：C 60.55；H 4.62；N 12.84。実測値：C 60.49；H 4.59；N 12.82。

実施例 18

水 (25 ml) 中のグリシンアミド塩酸塩 (2.20 g、20.0 mmol) と炭酸ナトリウム (2.54 g、24 mmol) との攪拌溶液に、N-カルベトキシフタルイミド (4.38 g、20.0 mmol) を加える。得られる懸濁溶液を 1.5時間攪拌し、その後濾過して粗生成物 3.22 g (79%) を白色粉末として得る。粗生成物を 200 ml の還流エタノールでスラリー化し、室温に冷却した後、得られる懸濁液を濾過し、固形物を真空 (60℃、<1 mm) で乾燥して、フタルイミドアセトアミド (phthalimidoacetamide) と称することもできる N-フタロイルグリシンアミド (N-phthaloylglycinamide) 2.65 g (65%) を白色粉末として得る：融点 199~201℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.00-7.8 (m, 4H, Ar)、7.70 (br s, 1H, CONH₂)、7.26 (br s, 1H, CONH₂)、4.16 (s, 2H, CH₂)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 167.8、167.5、134

. 4、131.7、123.1、39.9。C₁₁H₁₀N₂O₃に関する分析計算
理論値：C 60.55；H 4.62；N 12.84。実測値：C 60.
49；H 4.59；N 12.82。

実施例19

当量の4-アミノ酪酸を利用する以外は実施例17の方法を繰り返して、白色
粉末として4-フタルイミド酪酸(4-phthalimidobutyric acid) (収率67%)
を得る：融点 108~111℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.10
(s, 1H)、7.92-7.75 (m,

4H, Ar)、3.62 (t, J=6.8Hz, 2H)、2.29 (t, J=7.
.2Hz, 2H)、1.90-1.76 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO
-d₆) δ 173.8、167.9、134.2、131.6、122.9
、36.8、30.9、23.3。

実施例20

当量の4-フタルイミド酪酸を利用する以外は実施例15の方法を繰り返して
、白色粉末として4-フタルイミドブチルアミド(4-phthalimidobutyramide) (収率23%)を得る：融点 159.5~161.5℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.0-7.7 (m, 4H, Ar)、3.58 (t, J=6.9Hz, 2H)、2.09 (t, 2H)、1.92-1.70 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 173.3、167.9、134.2、131.6、122.9、37.1、32.3、23.9。

実施例21

N-カルベトキシフタルイミドと(S)-フェニルアラニンアミド塩酸塩を利用する以外は実施例18の方法を繰り返して、(S)-2-フタルイミド-3-フェニルプロピオンアミド[(S)-2-phthalimido-3-phenylpropionamide)を得、これはエタノールから白色結晶として再結晶化できる：融点 211~215℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 5H, Ph)、7.72、7.33 (2s, 2H)、7.2-7.0 (m, 4H, Ar)、4.92 (dd, 1H, J=12, 4.5Hz)、3.52 (dd, 1H, J=4.3, 13.9)

、3.35 (dd, 1H, $J=12$, 13.9) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 169.6、167.4、137.7、134.3、131.2、128.5、128.1、126.3、122.9、54.2、33.7。

実施例22

水50ml中のd, l-フェニルアラニン(4.17g、25.0mmol)と炭酸ナトリウム(2.78g、26.25mmol)の攪拌溶液に、N-カルボエトキシフタルイミド(5.65g、25.0mmol)を加える。得られるスラリーを1.5時間攪拌し、濾過する。濾液のpHを、攪拌しながら、4Nの塩酸で1~2に調整する。20分後、スラリーを再濾過し、固形物を水で洗浄する。固形物を真空で(60℃、<1mm)乾燥して5.44g(74%)の2-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸(2-phthalimido-3-phenylpropionic acid)を白色粉末として得る：融点 165~169℃ ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) δ 12.5 (br s, 1H)、7.84 (s, 4H)、7.23-7.06 (m, 5H)、5.13 (dd, 1H, $J=5.0$)、3.26-3.05 (m, 2H) ; ^{13}C NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 170.0、167.0、137.2、134.8、130.6、128.6、128.2、126.5、123.3、52.8、33.8。C₁₇H₁₃NO₄に関する分析計算 理論値：C 69.15 ; H 4.44 ; N 4.74。実測値：C 69.07 ; H 4.34 ; N 4.78。

実施例23

テトラヒドロフラン(25ml)中の2-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸(2.95g、10.0mmol)の攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール(1.62g、10.0mmol)と少量の結晶4-N, N-ジメチルアミノピリジンを加え、その後テトラヒドロフラン(15ml)を加える。反応混合物を室温で45分間攪拌し、その後濃水酸化アンモニウム1mlを加える。10分後、反応混合物を水50mlで希釈し、得られるスラリーを部分的に濃縮してテトラヒドロフラ

ンを除き、濾過する。固形物を水で洗浄し、真空で（60℃、＜1mm）乾燥して2.46g（84%）の2-フタルイミド-3-フェニルプロピオンアミド(2-phthalimido-3-phenylpropionamide)を白色粉末として得る：融点 224～226℃；¹H NMR（DMSO-d₆、250MHz） δ 7.79（s, 4H, Ar）、7.71（br s, 1H, CONH₂）、7.32（br s, 1H, CONH₂）、7.20-7.02（m, 5H, Ar）、5.06-4.98（m, 1H）、3.56-3.25（m, 2H）；¹³C NMR（DMSO-d₆、250MHz） δ：169.6、168.0、137.1、134.3、131.2、129.5、128.1、126.3、122.9、54.2、33.7。C₁₇H₁₄N₂O₃に関する分析計算 理論値：C 69.38；H 4.79；N 9.52。実測値：C 69.37；H 4.73；N 9.43。

実施例24

水：アセトニトリル（2：1）450ml中の4-フルオロフェニルグリシン（3.38g、20.0mmol）と炭酸ナトリウムとの攪拌溶液に、N-カルベトキシフタルイミド（4.38g、20mmol）を加える。1時間後、反応混合物を部分的に濃縮し、アセトニトリルを除く。得られるスラリーを濾過し、攪拌濾液のpHを4Nの塩酸で1～2に調整し、その後さらに30分攪拌して濾過する。固形物を空気乾燥し、真空で（60℃、＜1mm）乾燥して4.55g（76%）の2-フタルイミド-2-（4-フルオロフェニル）酢酸[2-phthalimido-2-(4-fluorophenyl)acetic acid]を白色粉末として得る：融点 180～183℃；¹H NMR（DMSO-d₆、250MHz） δ 8.10-7.80（m, 4H）、7.65-7.45（m, 4H）、7.3-7.10（t, 2H）、6.10（s, 1H）；¹³C NMR（D

MSO-d₆、250MHz） δ 168.9、166.9、163.6、159.7、135.0、131.4、131.3（m）、130.9、123.5、115.0、114.7、54.4。C₁₆H₁₀NO₄Fに関する分析計算 理論値：C 64.22；H 3.37；N 4.68。実測値：C 64.1

3; H 3.33; N 4.63。

同様に、2-フルオロフェニルグリシンから2-フタルイミド-2-(2-フルオロフェニル)酢酸[2-phthalimido-2-(2-fluorophenyl)acetic acid]を白色粉末として得る：融点 174.5~180.5℃; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.8 (br s, 1H)、7.65-7.15 (m, 4H)、6.18 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 168.1、166.8、162.1、158.2、135.0、130.9、130.8、130.5、130.4、124.1、123.6、121.8、121.6、115.3、114.9、48.9。C₁₆H₁₀NO₄Fに関する分析計算 理論値：C 64.22; H 3.37; N 4.68。実測値：C 69.93; H 3.27; N 4.68。

実施例25

2-フタルイミド-2-(4-フルオロフェニル)酢酸、カルボニルジイミダゾール、4-N,N-ジメチルアミノピリジンと濃水酸化アンモニウムから実施例23の方法と、同様に、2-フタルイミド-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド[2-phthalimido-2-(4-fluorophenyl)acetamide]を調製する。これは、テトラヒドロフランから再結晶化させて白色結晶として0.76g (51%)の生成物を得ることができる：融点 180~183℃; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.00-7.55 (m, 4H)、7.64 (s, 1H); 7.60-7.40 (m, 3H)、7.25-7.05 (m, 2H)、5.83

(s, 1H)。C₁₆H₁₁N₂O₃Fに関する分析計算 理論値：C 64.43; H 3.72; N 9.39。実測値：C 64.16; H 3.62; N 9.18。

同様に、2-フタルイミド-2-(2-フルオロフェニル)酢酸から2-フタルイミド-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド[2-phthalimido-2-(2-fluorophenyl)acetamide]を小さな白色結晶として得る：融点 197~201℃; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.05-7.75 (m, 5H)、7.65-7.05 (m, 5H)、6.06 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO

-d₆) δ 167.4、166.9、162.2、158.3、134.6、131.3、131.2、131.1、130.2、130.0、123.9、123.8、123.2、122.4、115.1、114.8、49.9。

実施例26

水50ml中のd, l-ロイシン(3.31g、25.0mmol)と炭酸ナトリウム(2.78g、26.25mmol)の攪拌溶液に、N-カルボエトキシフタルイミド(5.65g、25.0mmol)を加える。室温で1時間後、反応スラリーを濾過し、濾液を攪拌し、pHを4Nの塩酸で1~2に調整する。混合物を一晩攪拌し、得られるスラリーを濾過し、固形物を水で洗浄し、固形物を真空で(60℃、<1mm)乾燥して5.32g(81%)の2-フタルイミド-4-メチルペンタン酸(2-phthalimido-4-methylpentanoic acid)を白色粉末として得る：融点 134~137℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 12.50 (br s, 1H)、8.00-7.80 (m, 4H)、4.79 (dd, 1H, J=4.3)、2.28-2.10 (m, 1H)、1.94-1.77 (m, 1H)、1.51-1.34 (m, 1H)、0.89 (d, 3H, J=4.4), 0.86 (d,

3H, J=4.5)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170.8、167.4、134.8、131.1、123.3、50.2、36.7、24.6、23.0、20.8。C₁₄H₁₅NO₄に関する分析計算 理論値：C 64.36；H 5.74；N 5.36。実測値：C 64.18；H 5.73；N 5.98。

実施例27

テトラヒドロフラン(25ml)中の2-フタルイミド-4-メチルペンタン酸(1.32g、5.0mmol)の攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール(0.81g、5.0mmol)と少量の結晶4-N,N-ジメチルアミノピリジンを加え、その後テトラヒドロフラン15mlを加える。反応混合物を室温で1時間攪拌後、濃水酸化アンモニウム1mlを加える。10分後、反応混合物を水50mlで希釈する。得られるスラリーを部分的に濃縮してテトラヒドロフラン

を除き、濾過する。固形物を水で洗浄し、真空で（60℃、＜1mm）乾燥して1.16g（89%）の2-フタルイミド-4-メチルペンタンアミド(2-phthalimido-4-methylpentanamide)を白色粉末として得る：融点 173～176℃；¹H NMR（DMSO-d₆、250MHz） δ 7.95-7.79（m, 4H, Ar）、7.61（br s, 1H, CONH₂）、7.22（br s, 1H, CONH₂）、4.73-4.60（m, 1H）、2.30-2.10（m, 1H）、1.95-1.80（m, 1H）、1.45-1.25（m, 1H）；¹³C NMR（DMSO-d₆） δ 170.4、167.7、134.4、131.5、123.1、51.3、36.4、24.7、23.2、20.6。C₁₄H₁₆N₂O₃に関する分析計算 理論値：C 64.60；H 6.20；N 10.76。実測値：C 64.63；H 6.11；N 10.70。

実施例28

水50ml中のヒスチジン（3.17g、20.0mmol）と炭酸ナトリウム（2.23g、21mmol）との攪拌溶液に、N-カルボエトキシフタルイミド（4.52g、20.0mmol）を加える。1.5時間後、反応スラリーを濾過する。濾液を攪拌し、そのpHを4Nの塩酸で1～2に調整する。得られるスラリーを濾過し、固形物を水で洗浄し、真空で（60℃、＜1mm）乾燥して3.65g（64%）の2-フタルイミド-3-（イミダゾール-4-イル）プロピオン酸[2-phthalimido-3-(imidazol-4-yl)propionic acid]を白色粉末として得る：融点 280～285℃；¹H NMR（DMSO-d₆、250MHz） δ 12.5（br s, 1H）、7.90-7.60（m, 6H）、6.80（s, 1H）、4.94（t, 1H, J=7.8）、3.36（d, 2H, J=7.8）；¹³C NMR（DMSO-d₆） δ 170.1、167.1、134.8、134.6、133.2、131.1、123.2、116.3、52.4、25.8；C₁₄H₁₁N₃O₄に関する分析計算 理論値：C 58.95；H 3.89；N 14.73。実測値：C 58.80；H 3.88；N 14.66。

実施例29

アセトニトリル：水（1：1）200ml中の3-アミノ-3-（4-メトキシフェニル）-プロピオン酸（1.95g、10.0mmol）と炭酸ナトリウム（1.11g、10.5mmol）との攪拌溶液に、N-カルボエトキシフタルイミド（2.26g、10mmol）を加える。1時間後、反応スラリーを濾過する。濾液を濃縮してアセトニトリルを除き、そのpHを4Nの塩酸で1～2に調整し、一晩攪拌する。得られるスラリーを濾過し、固形物を水で洗浄する。固形物を真空で（6

0℃、<1mm）乾燥して2.82g（87%）の3-フタルイミド-3-（4-メトキシフェニル）プロピオン酸[3-phthalimido-3-(4-methoxyphenyl)propionic acid]を白色粉末として得る：融点 160～164℃；¹H NMR（DMSO-d₆、250MHz） δ 12.5（br s, 1H）、7.95-7.80（m, 4H）、7.36（d, 2H, J=8.7）、6.92（d, 2H, J=8.4Hz）、5.18-5.10（m, 1H）、3.70-3.15（m, 2H）；¹³C NMR（DMSO-d₆） δ 171.7、167.6、158.6、134.6、131.0、130.8、128.3、123.1、113.9、55.0、49.6、35.9。C₁₈H₁₅NO₅に関する分析計算
理論値：C 66.46；H 4.63；N 4.31。実測値：C 66.25；H 4.65；N 4.28。

同様に、3-アミノ-3-（3-メトキシフェニル）プロピオン酸から3-フタルイミド-3-（3-メトキシフェニル）プロピオン酸[3-phthalimido-3-(3-methoxyphenyl)propionic acid]を白色結晶として得る：融点 111～115℃；¹H NMR（DMSO-d₆、250MHz） δ 12.5（br s, 1H）、7.95-7.81（m, 4H）、7.32-7.23（m, 1H）、7.02-6.85（m, 3H）、5.70-5.60（m, 1H）、3.77-3.67（s, 3H）、3.56-3.15（m, 2H）；¹³C NMR（DMSO-d₆） δ 171.6、167.6、159.2、140.4、134.7、131.0、129.7、123.2、119.0、112.9、11

2. 7、54. 9、50. 0、35. 8。

同様に、3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸から3-フタルイミド-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(2-methoxyphenyl)propionic acid]を白色粉末として得

る：融点 163~168℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 12. 5 (br s, 1H)、7. 95-7. 80 (m, 4H)、7. 45-6. 90 (m, 4H)、6. 05-5. 92 (m, 1H)、3. 78 (s, 3H)、3. 55-3. 05 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171. 7、167. 5、156. 1、134. 5、131. 0、128. 9、127. 3、126. 1、123. 0、120. 1、111. 0、55. 5、45. 3、35. 1。

実施例30

3-フタルイミド-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸を利用して実施例27の方法を繰り返して、3-フタルイミド-3-(4-メトキシフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4-methoxyphenyl)propionamide]を白色粉末として得る：融点 183~188℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 7. 90-7. 75 (m, 4H, Ar)、7. 58 (br s, 1H, CONH₂)、7. 38 (d, 2H, J=8. 6)、6. 91 (d, 3H, J=8. 6)、5. 73 (t, 1H, J=7. 8)、3. 23 (d, 2H, J=7. 9)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ：171. 2、167. 6、158. 5、134. 5、131. 3、131. 2、128. 4、123. 0、113. 7、55. 0、49. 9、36. 8。C₁₈H₁₆N₂O₄に関する分析計算 理論値：C 66. 66；H 4. 97；N 8. 64。実測値：C 66. 27；H 5. 04；N 8. 40。

実施例31

水100ml中の3-アミノ-3-(4-シアノフェニル)プロピオン酸 (3. 80g、20. 0mmol)と炭酸ナトリウム (2. 23g、21mmol)との攪拌溶液に、N-カルボエトキシフタルイミド (4. 52g、20. 0m

mol)を加える。2時間後、反応スラリー

を濾過し、攪拌濾液のpHを4Nの塩酸で1～2に調整する。得られるゲルを酢酸エチルで抽出する(3×30ml)。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。粗生成物を10%アセトニトリル水溶液から再結晶させ、その後20%メタノール水溶液から再結晶させる。生成物を真空中(60℃、<1mm)乾燥して1.5g(23%)の3-フタルイミド-3-(4-シアノフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(4-cyanophenyl)propionic acid]を白色粉末として得る：融点 134～137℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 12.5 (br s, 1H)、7.95-7.56 (m, 8H)、5.76 (t, 1H, J=7.7)、3.57-3.15 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.5、167.6、144.2、134.8、132.6、131.1、128.1、123.3、118.5、49.7、35.5。

同様に、3-アミノ-3-(3-シアノフェニル)プロピオン酸から3-フタルイミド-3-(3-シアノフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(3-cyanophenyl)propionic acid]を白色粉末として得る：融点 172～175℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 12.5 (br s, 1H)、8.05-7.51 (m, 8H)、5.82-5.70 (m, 1H)、3.63-3.20 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.5、167.6、140.3、134.6、132.0、131.5、131.2、130.7、129.8、123.22、118.5、111.6、49.3、35.6。

実施例32

3-フタルイミド-3-(4-シアノフェニル)プロピオン酸を利用して実施例27の方法を繰り返して、3-フタルイミド-3-(4-シ

アノフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4-cyanophenyl)propionamide]を白色粉末として得る：¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ

8.05-7.50 (m, 9H)、6.97 (s, 1H)、5.87-5.72 (m, 1H)、3.44-3.12 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 170.8、167.6、144.6、134.6、132.4、131.1、127.9、123.2、118.5、110.3、49.8、36.4。

同様に、3-フタルイミド-3-(3-シアノフェニル)プロピオン酸(1.60g、5.0mmol)から3-フタルイミド-3-(3-シアノフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(3-cyanophenyl)propionamide]を白色粉末として得る: 融点 217~220℃; ¹H NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ 8.05-7.40 (m, 9H)、6.99 (br s, 1H)、5.90-5.75 (m, 1H)、3.50-3.10 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 171.0、167.7、140.8、134.6、132.2、131.5、131.4、130.8、129.9、123.2、118.7、111.5、49.7、36.7。

実施例33

アセトニトリル(40ml)中のフェニル イソシアネート(2.2ml、2.4g、20mmol)の攪拌溶液に、水(20ml)に溶かしたL-グルタミン(2.92g、20.0mmol)及び水酸化ナトリウム(20mmol)の溶液を加える。反応混合物を45時間攪拌し、部分的に濃縮してアセトニトリルを除去し、酢酸エチルで洗浄する(2×25ml)。水層のpHを4Nの塩酸で1~2に調整し、得られる濃厚スラリーを濾過し、固形物を水で洗浄し、空気乾燥し、白色粉末として4.70g(89%)の2-(N-フェニルウリエド)-4-カルバ

モイル酪酸[2-(N-phenyluriedo)-4-carbamoylbutyric acid]を得る。

テトラヒドロフラン(30ml)中の2-(N-フェニルウリエド)-4-カルバモイル酪酸(2.00g、7.54mmol)とカルボニルジイミダゾール(1.24g、7.95mmol)を16時間還流して加熱する。反応混合物を濃縮し、残留物を水(25ml)でスラリー化し、そのスラリーを濾過し、固形

物を水で洗浄し、空気乾燥して、0.63 gのN-フェニル-N'-(1,6-ジオクソピペリジン-2-イル)ウレア[N-phenyl-N'-(1,6-dioxopiperidin-2-yl)urea]を得る。放置後、濾液を濾過して羊毛状白色粉末として0.70 g (38%)の生成物を得る：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H, CONHCO)、7.6-7.2 (m, 6H, Ar, ArNH)、6.83 (s, 1H, NHCH)、4.26 (t, 1H, CHCO)、2.4-1.8 (m, 4H, CH₂CH₂)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 173.2、155.6、132.2、128.7、127.7、55.7、29.8、27.2。C₁₂H₁₃N₃O₃に関する分析計算 理論値：C 58.29；H 5.29；N 16.99。実測値：C 58.12；H 5.17；N 17.02。

実施例34

水40 ml中の3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル塩酸塩[3-amino-3-(4-methoxyphenyl)-propionic acid methyl ester hydrochloride] (1.50 g、6.1 mmol)と炭酸ナトリウム (90.65 g、6.1 mmol)との攪拌溶液に、アセトニトリル12 ml中のN-カルボエトキシフタルイミド (1.34 g、6.1 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を部分的に濃縮し、この混合物を72時間攪拌した。得られるスラリーを濾過し、固形物を多量の水で洗浄した。固形物を真空 (3

0℃、<1 mm)で乾燥して1.70 g (50%)の3-フタルイミド-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl 3-phthalimido-3-(4-methoxyphenyl)propionate]を白色粉末として得た：融点65~66℃ ¹H NMR (DMSO-d₆、250 MHz) δ 7.83-7.91 (m, 4H)、6.88-7.3 (m, 4H)、5.80 (dd, 1H, J=7.5, 2.5)、3.72 (s, 3H)、3.54 (s, 3H)、3.2-3.6 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170.7、167.5、158.7、134.6、131.0、130.5、128.3、123.2、113.9、

55.0、51.5、49.4、35.4。C₁₉H₁₇NO₅に関する分析計算
理論値：C 67.25；H 5.05；N 4.13。実測値：C 66.96；H 5.00；N 4.11。

実施例35

水40ml中の3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩(1.00g、3.85mmol)と炭酸ナトリウム(0.41g、3.85mmol)との攪拌溶液に、アセトニトリル10ml中のN-カルボエトキシフタルイミド(0.84g、3.85mmol)を加えた。TLCにより反応を1時間で完了した。反応混合物を部分的に濃縮しアセトニトリルを除いた。得られる混合物に0.5mlのEt₂Oを加え、混合物を室温で1時間攪拌した。得られるスラリーを濾過し、固形物を大量の水で洗浄した。固形物を一晩空気乾燥し、1.02g(75%)の3-フタルイミド-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル[ethyl 3-phthalimido-3-(4-methoxyphenyl)propionate]を白色ゴムとして得た：融点 32℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 7.86 (m, 4H)、6.90-7.37 (m, 4H)、5.66 (dd, 1H, J₁=7.

5, J₂=2.5)、4.00 (d, 2H, J=7.5)、3.3-3.6 (m, 2H)、1.04 (t, 3H, J=7.5Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170.1、167.5、158.7、134.7、131.0、130.5、128.3、123.2、113.88、60.1、55.0、49.5、35.7、13.8。C₂₀H₁₉NO₅に関する分析計算 理論値：C 67.98；H 5.42；N 3.90。実測値：C 67.78；H 5.30；N 3.92。

実施例36

水10ml中の3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル塩酸塩(0.50g、2.3mmol)と炭酸ナトリウム(0.25g、2.3mmol)との攪拌溶液に、アセトニトリル7ml中のN-カルボエトキシフタルイミド(0.51g、2.3mmol)を加えた。反応の進行をTLC(酢酸エチル

：ヘキサン＝1：2）でモニターしたところ反応が1時間で完了した。反応混合物を部分的に濃縮してアセトニトリルを除いた。得られるスラリーを濾過し、固形物を20mlの水で洗浄した。固形物を真空（60℃、＜1mm）で乾燥し、280mg（39.4%）の3-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸メチル(methyl 3-phthalimido-3-phenylpropionate)を白色粉末として得た：融点 75～76℃；¹H NMR（DMSO-d₆、250MHz） δ 7.26–7.83（m, 9H）、5.68–5.75（m, 1H）、3.55（s, 3H）、3.37–3.66（m, 2H）；¹³C NMR（DMSO-d₆） δ 170.7、167.6、138.6、134.7、131.0、128.6、127.8、126.9、123.3、51.6、49.9、35.3。C₁₈H₁₅NO₄に関する分析計算 理論値：C 69.89；H 4.89；N 4.53。実測値：C 69.69；H 4.83；N 4.49。

実施例37

水50ml中の3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオン酸プロピルエステル塩酸塩（1.50g、5.52mmol）と炭酸ナトリウム（0.59g、5.52mmol）との攪拌溶液に、アセトニトリル12ml中のN-カルボエトキシフタルイミド（1.21g、5.52mmol）を加えた。反応は1時間で完了した。アセトニトリルを真空下で除き、エーテル5mlを混合物に加え、室温で一晩攪拌した。得られるスラリーを濾過し、固形物を60mlの水で洗浄した。固形物を真空（24℃、＜1mm）で乾燥し、1.69g（83.2%）の3-フタルイミド-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸プロピル[propyl 3-phthalimido-3-(4-methoxyphenyl)propionate]を白色粉末として得た：融点 51.2～52.8℃；¹H NMR（DMSO-d₆、250MHz） δ 7.86（m, 4H）、6.92–7.33（m, 4H）、5.66（dd, 1H, J₁=7.5, 2.5Hz）、3.90（t, 2H, J=5Hz）、3.72（s, 3H）、3.3–3.63（m, 2H）、1.42（hex, 2H, J=7.5Hz）、0.75（t, 3H, J=7.5Hz）；¹³C NMR（DMSO-d₆） δ 170.2、167.5、158.7、134.7

、131.0、130.5、128.3、123.2、113.9、65.6、55.0、49.5、21.3、9.98。C₁₉H₁₇NO₅に関する分析計算
理論値：C 68.65；H 5.76；N 3.81。実測値：C 68.42；H 5.49；N 3.76。

実施例38

酢酸10ml中のフェニルグリシン(1.51g、10.0mmol)とフタルジカルボキシアルデヒド(phthalic dicarboxaldehyde)(1.34g、10.0mmol)の攪拌混合物を窒素雰囲気下で10

分間加熱し還流した。得られる混合物を一晩冷却し、得られるスラリーを濾過して1.56gの粗生成物を得た。粗生成物を酢酸から再結晶し、真空(<1mm、60℃)で乾燥して0.95g(36%)の2-(1'-オクソーイソインドリン)-2-フェニルエタン酸[2-(1'-oxo-isindoline)-2-phenylethanoic acid]を白色粉末として得た：¹H NMR(DMSO-d₆、250MHz) 7.85-7.30(m, 9H, Ar)、6.01(s, 1H, CH)、4.64(d, J=17.4Hz, 1H)、3.92(d, J=17.4Hz, 1H)；¹³C (DMSO-d₆) δ 171.2、167.4、142.0、134.6、131.6、131.3、128.9、128.7、128.4、127.9、123.6、122.9、57.9、47.6。C₁₆H₁₃NO₃・0.13H₂Oに関する分析計算 理論値：C 71.29；H 4.95；N 5.20。実測値：C 71.29；H 4.86；N 5.26。

実施例39

テトラヒドロフラン20ml中の2-(1'-オクソーイソインドリン)-2-フェニルエタン酸(0.50g) 1.87mmol)とカルボニルジイジダゾール(CDI、0.319g、1.96mmol)の混合物を窒素雰囲気下で2.5時間攪拌し、その後15Nの水酸化アンモニウム0.3mlを加えた。得られる混合物を20分間攪拌し、濃縮してオイル状とし、水25mlで希釈した。混合物を攪拌し、得られるスラリーを濾過し、乾燥後、0.38g(76%)の2-(1'-オクソーイソインドリン)-2-フェニルアセトアミド[2-(1'-oxo-

o-isoindoline)-2-phenylacetamide]を白色粉末として得た：¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) 8.10-7.20 (m, 11H)、6.03 (s, 1H)、4.80 (d, J=17.7Hz, 1H)、3.9

0 (d, J=17.7Hz, 1H)；¹³C (DMSO-d₆) 167.4、142.2、136.0、131.5、131.4、128.7、128.5、128.0、127.7、123.4、122.8、57.5、48.0。C₁₆H₁₄N₂O₂に関する分析計算 理論値：C 72.17；H 5.30；N 10.52。実測値：C 72.00；H 5.27；N 10.56。

実施例40

d, 1-フェニルアラニンを利用して実施例38の方法にしたがって、再結晶化を除いて、4.46g (79%)の3-フェニル-2-(1'-オクソイソインドリン)プロパン酸[3-phenyl-2-(1'-oxo-isoindoline)propanoic acid]を灰色がかった白色固形物として得た：¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) 13.16 (br s, 1H, COOH)、7.70-7.05 (m, 9H, Ar)、5.17 (dd, J=11, 4.8Hz, 1H)、4.45 (s, 2H, ベンジルH)、3.42 (dd, J=14.6, 4.8Hz, 1H)、3.22 (dd, J=14.6Hz, 11Hz, 1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) 171.8、167.7、141.8、137.4、131.4、131.5、131.4、128.4、128.3、127.8、126.4、123.4、122.8、54.7、47.2、34.6。C₁₇H₁₅NO₃に関する分析計算 理論値：C 72.58；H 5.37；N 4.98。実測値：C 72.60；H 5.33；N 4.91。

実施例41

3-フェニル-2-(1'-オクソイソインドリン)プロピオン酸を利用して実施例39の方法にしたがって、1.13g (81%)の3-フェニル-2-(1'-オクソイソインドリン)プロピオンアミド[3-phenyl-2-(1'-oxo-isoindoline)propionamide]を微細な白色粉末と

して得た： ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) 7.90-7.05 (m, 11H, ArとCONH₂)、5.16 (dd, $J=11, 5\text{Hz}$, 1H)、5.71 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H)、5.45 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H)、3.33 (dd, $J=15, 5\text{Hz}$, 1H)、3.11 (dd, $J=11, 15\text{Hz}$, 1H)； ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 172.0、167.6、142.0、137.6、131.7、131.3、128.4、128.2、127.6、126.3、123.3、122.7、54.6、47.2、35.3。 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ に関する分析計算 理論値：C 72.84；H 5.75；N 9.99。実測値：C 72.72；H 5. N 9.86。

実施例42

3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を利用して実施例38の方法にしたがって、0.8gの粗生成物を得た。その後、濾液を濃縮し、残留物を酢酸エチルでスラリー化して別の粗生成物1.39gを得た。粗生成物を合せて酢酸エチルから再結晶化し1.52g (58%)の3-フェニル-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロパン酸[3-phenyl-3-(1'-oxo-isindoline)propanoic acid]を微細な白色粉末として得た： ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) 12.44 (br s, 1H, CO₂H)、7.80-7.15 (m, 9H, Ar)、5.79 (オーバーラップdd (overlapping dd), 1H)、4.54 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H)、4.15 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H)、3.35-3.0 (m, 2H)； ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 171.8、166.9、141.6、139.3、132.0、131.4、128.6、127.9、127.6、127.0、123.4、122.8、51.3、46.3、36.6。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ に関する分析計算 理論値：C 72.58；H 5.37；N 4.90。実

測値：C 72.23；H 5.29；N 4.90。

実施例43

テトラヒドロフラン15ml中の3-フェニル-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロパン酸(0.703g、2.50mmol)の攪拌溶液に、窒素雰

雰囲気下で、カルボニルジイミダゾール (0.438 g、2.70 mmol) と少量の結晶 4-N, N-ジメチルアミノピリジン [DMA P] を加えた。反応混合物を 1.5 時間攪拌し、1.5 N の水酸化アンモニウム 0.25 ml を加えた。20 分後、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を水でスラリー化した。得られる固形物を濾過で分け、真空中で乾燥して粗生成物 0.58 g (80%) を灰色がかった白色粉末として得た。粗生成物をエタノールから再結晶化して 0.403 g (57%) の 3-フェニル-3-(1'-オクソ-イソインドリン) プロパンアミド [3-phenyl-3-(1'-oxo-isoindoline)propionamide] を白色角柱として得た：
¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) 7.8-7.2 (m, 10H)、6.92 (br s, 1H)、5.81 (オーバーラップ dd (overlapping d d), 1H)、4.59 (d, J = 17.5 Hz, 1H)、4.16 (d, J = 17.5 Hz, 1H)、3.1-2.8 (m, 2H)；¹³C (DMSO-d₆) 171.3、167.0、140.7、132.2、131.4、128.6、127.9、127.5、126.9、123.5、122.8、51.5、46.3、37.9。C₁₇H₁₆N₂O₂ に関する分析計算 理論値：C 72.84；H 5.75；N 9.99。実測値：C 72.46；H 5.68；N 9.91。

実施例 44

3-アミノ-3-(4'-メトキシフェニル) プロパン酸を利用して実施例 38 の方法にしたがって、反応混合物から 1.52 g の粗生成物

を灰色がかった白色固体として得た。濾液を濃縮し、残留物を酢酸エチル 25 ml 中でスラリー化し、濾過後、別の粗生成物 1.27 g (41%) を淡緑色粉末として得た。粗生成物を合せて酢酸エチル 280 ml から再結晶し、乾燥後、1.69 g (55%) の 3-(4'-メトキシフェニル)-3-(1'-オクソ-イソインドリン) プロパン酸 [3-(4'-methoxyphenyl)-3-(1'-oxo-isoindoline)propanoic acid] を灰色がかった白色固体として得た：
¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz)；¹³C NMR (DMSO-d₆)。C₁₈H₁₇NO₄ に関する分析計算 理論値：C 69.44；H 5.50；N 4.50。実測値：

C 69.33; H 5.45; N 4.49。

実施例45

3-(4'-メトキシフェニル)-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロパン酸を利用して実施例43の方法にしたがって、0.49g(82%)の粗生成物を得た。粗生成物を酢酸エチル40mlから再結晶し0.27g(45%)の3-(4'-メトキシフェニル)-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロピオンアミド[3-(4'-methoxyphenyl)-3-(1'-oxo-isoindoline)propionamide]を白色針状物として得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 250MHz)

7.8-7.4 (m, 5H)、7.29 (d, 2H, J=9Hz)、6.91 (d, 2H, J=9Hz)、5.78 (t, 1H, J=8Hz), 4.55 (d, 1H, J=17.5Hz)、4.11 (d, J=17.5Hz, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.05-2.75 (m, 2H)；¹³C (DMSO-d₆) 171.2、166.8、158.4、141.6、132.2、131.8、131.2、128.1、127.8、123.3、122.7、113.8、55.0、51.0、46.1。C₁₈H₁₈N₂O₃・0.38H₂Oに関する分析計算 理論値：C 68.

58; H 5.99; N 8.80。実測値：C 68.58; H 5.86; N 8.80。

実施例46

3-アミノ-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロパン酸を利用し、次のことを除いて、実施例38の方法にしたがった。反応混合物(溶液)を濃縮して濃厚オイル状物を得て酢酸エチル10mlで希釈した。得られるスラリーを濾過し、固形物を酢酸エチルで洗浄し、真空(>1mm、60℃)で乾燥して2.77g(81%)の3-(3',4'-ジメトキシフェニル)-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロパン酸[3-(3',4'-dimethoxyphenyl)-3-(1'-oxo-isoindoline)propanoic acid]を白色粉末として得た：融点146.5~148.5℃；¹H NMR (DMSO-d₆, 250MHz) 12.34 (br s, 1H, CO₂H)、7.8-7.4 (m, 4H)、7.1-6.8 (m, 3

H)、5.85-5.65 (m, 1H)、4.51 (d, 1H, $J=18\text{ Hz}$)、4.13 (d, 1H, $J=18\text{ Hz}$)、3.75 (s, 3H)、3.73 (s, 3H)、3.3-3.0 (m, 2H); ^{13}C (DMSO- d_6) 171.8、166.7、148.7、148.3、141.6、132.1、131.6、131.3、127.8、123.4、122.7、119.2、111.7、111.2、55.5、55.4、46.3、36.8。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ に関する分析計算 理論値：C 66.85; H 5.61; N 4.10。実測値：C 67.19; H 5.57; N 3.73。

実施例47

以下の変更と共に、3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-3-(1'-オキソーイソインドリン)プロパン酸を用い、実施例43の製造方法に従った。該粗生成物は、すぐには水から沈殿しなかった。該生

成物を、エーテル洗浄の後数日間静置して水溶液から晶出し、白色針状晶として、3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-3-(1'-オキソーイソインドリン)プロピオンアミド[3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)-3-(1'-oxo-isoindoline)propionamide] 0.26 g (22%)を得た： ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) 7.8-7.4 (m, 5H)、7.1-6.85 (m, 4H)、5.76 (m, 1H)、4.57 (d, 17.6 Hz, 1H)、4.15 (d, $J=17.6\text{ Hz}$, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.72 (s, 3H)、3.1-2.8 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 171.2、166.8、148.6、148.1、141.6、132.2、132.2、131.2、127.8、123.4、122.7、119.0、111.6、111.0、55.4、51.4、46.2、37.9; $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ に関する分析計算 理論値：C 67.05; H 5.92; N 8.23、実測値：C 66.74; H 5.88; N 8.02。

実施例48

1/1に混合のアセトニトリル/水(45℃に加熱し溶解された)150 ml中の3-アミノ-3-(3', 4'-ジエトキシフェニル)プロピオン酸(1.

0.3 g、4.07 mmol) および炭酸ナトリウム (0.453 g、4.27 mmol) の攪拌溶液に、N-カルボエトキシフタルイミド (0.89 g、4.07 mmol) を添加した。該反応混合物を1時間攪拌した後、真空中で部分的に濃縮してアセトニトリルを除去し、ペールイエロー色の溶液を得た。該攪拌溶液を、4 Nの塩酸でpHを0~1まで酸性にし、ガムを形成した。該混合物を一晩攪拌した。該ガムは固化せず、エーテル1 mlを混合物中に添加した。該ガムを攪拌して固化し、スラリーを濾過し、固形物を乾燥し、黄色固形物と

して、3-(3', 4'-ジエトキシフェニル)-3-(フタルイミド)プロピオン酸[3-(3', 4'-diethoxyphenyl)-3-(phthalimido)propionic acid] 1.94 g (94%) を得た: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) 12.41 (br s, 1H, COOH)、8.10-7.75 (m, 4H, Ar)、7.15-6.85 (m, 3H, Ar)、5.62 (オーバーラップ dd, 1H)、4.20-3.90 (m, 4H, 2OCH₂)、3.51 (dd, 1H, J=16.5, 9 Hz)、3.25 (dd, 1H, J=16.5, 7 Hz)、1.5-0.9 (m, 6H, 2CH₃) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 171.7、167.6、147.9、147.8、134.6、131.3、131.0、123.1、119.4、113.2、112.7、63.8、63.7、50.0、36.0、14.6、14.6 ; C₂₁H₂₁N₂O₆に関する分析計算
理論値: C 65.79 ; H 5.52 ; N 3.65、実測値: C 65.54 ; H 5.55 ; N 3.62。

実施例49

以下の変更と共に、実施例48の製造方法に従った。該反応混合物を真空中でオイル状物にまで濃縮し、これを水(20 ml) およびエーテル(1 ml) で希釈して、混合物を一晩攪拌した。得られたスラリーを濾過し、固形物を真空中で乾燥し、粗生成物1.41 g (41%) を得た。粗生成物を酢酸エチルから再結晶して、白色結晶として、3-(3', 4'-ジエトキシフェニル)-3-フタルイミドプロピオンアミド[3-(3', 4'-diethoxyphenyl)-3-phthalimidopropionamide] 0.265 g (27%) を得た: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz)

H z) 8.00-7.60 (m, 4H, Ar)、7.55 (br s, 1H, NH)、7.03 (br s, 1H, NH)、6.89 (br s, 3H, Ar)、5.66 (t, 1H, $J=8\text{ Hz}$)、4.15-3.85

(m, 4H)、3.3-3.05 (m, 2H)、1.5-1.15 (m, 6H) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 171.2、167.6、147.8、147.6、134.5、131.6、131.2、123.0) 119.5、113.0) 112.7、63.7、63.6、50.2、36.9、14.6、14.6 ; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ に関する分析計算 理論値 : C 65.96 ; H 5.80 ; N 7.33、実測値 : C 65.45 ; H 5.55 ; N 7.20。

実施例50

水-アセトニトリル (1 : 1、v/v) 500ml 中の炭酸ナトリウム (1.45 g、13.7 mmol) の攪拌溶液に、固形物として3-アミノ-3'-(4-プロポキシフェニル)プロピオン酸 (3.05 g、13.7 mmol) を添加した。該混合物を30-40℃に温め、固形物を溶解した。反応混合物を室温まで冷却して、N-カルボエポキシフタルイミド (3.00 g、13.7 mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。その後、反応混合物を部分的に濃縮することによって、アセトニトリルを除去し、得られた溶液のpHを4Nの塩酸で約3に調節した。得られたスラリーを一晩攪拌した後、濾過し、固形物を多量の水で洗浄した。固形物を真空中 (60℃、<1mm) で乾燥し、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(4'-プロポキシフェニル)-プロピオン酸 [3-phthalimido-3-(4'-propoxyphenyl)propionic acid] 3.64 g (75%) を得た : 融点 142.5~143.6℃、 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) δ 12.43 (br s, 1H)、7.80-7.95 (m, 4H)、7.34 (d, 2H, $J=9\text{ Hz}$)、6.89 (d, 2H, $J=9\text{ Hz}$)、5.63 (オーバーラップ dd, 1H)、3.88 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$)、3.45 (dd, 1H, $J_1=9\text{ Hz}$, $J_2=16.5\text{ Hz}$)、3.30 (d

d, 1H, $J_1 = 7 \text{ Hz}$, $J_2 = 16.5 \text{ Hz}$), 1.60–1.85 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171.8, 167.6, 158.6, 134.7, 131.1, 130.8, 128.3, 123.2, 114.4, 68.9, 49.7, 36.0, 22.0, 10.3; $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ に関する分析計算 理論値: C 67.98; H 5.42; N 3.96、実測値: C 67.90; H 5.40; N 4.00。

実施例51

窒素雰囲気下において、3-フタルイミド-3'-(4-プロポキシフェニル)プロピオン酸25ml (1.41g, 4.0mmol)中の攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール(0.68g, 4.2mmol)を添加した後、触媒量のジメチルアミノピリジンを添加した。混合物を室温で45分間攪拌した。その後、該反応混合物に、濃縮水酸化アンモニウム(0.29ml, 4.4mmol)を添加して、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次に、該混合物を水10mlで希釈し、テトラヒドロフランを真空中で除去した。得られたスラリーを濾過し、固形物を多量の水で洗浄した。固形物を真空中(60℃、<1mm)で乾燥して、粗生成物1.2gを得た。該粗生成物を酢酸エチル200mlに溶解し、3時間攪拌した後、80ml容量まで濃縮することにより精製した。得られたスラリーを濾過して、固形物を酢酸エチルで洗浄した(2×20ml)。固形物を自然乾燥して、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(4'-プロポキシフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4'-propoxyphenyl)propionamide] 0.513g (36%)を得た: 融点 109.5~110.4℃; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) δ 7.85 (br s, 4H), 7.55 (br s, 1H), 7.33 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$), 6.75–7.00

(m, 3H), 5.69 (t, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$), 3.88 (t, 2H, $J = 6 \text{ Hz}$), 3.10–3.30 (m, 2H), 1.60–1.80 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ

171.2、167.7、158.0、134.5、131.23、131.19、128.4、123.1、114.3、68.9、49.9、36.9、22.0) 20.4、10.4; $C_{20}N_2O_4 \cdot 0.37H_2O$ に関する分析計算
理論値: C 66.90; H 5.61; N 7.80、実測値: C 66.90; H 5.52; N 7.75。

実施例52

窒素雰囲気下、0℃で攪拌エタノール40mlに、ゆっくりと塩化チオニル(3.3ml、45mmol)を添加し、次いで、3-アミノ-3-(3'-ピリジル)プロピオン酸(2.65g、15mmol)を添加した。反応混合物を室温まで徐々に温めた後、3時間還流した。還流してから2時間後、全ての固形物が溶解した。反応混合物を室温まで冷却し、一晩攪拌した。スラリーを濾過して、固形物を多量のエタノールで洗浄した。固形物を真空中(60℃、<1mm)で乾燥し、白色粉末として、3-アミノ-3-(3'-ピリジル)-プロピオン酸エチル塩酸塩[ethyl 3-amino(3'-pyridyl)-propionate hydrochloride] 3.17g (79%)を得た: 1H NMR (DMSO- d_6 、250MHz) δ 9.32 (br s, 3H)、9.21 (br s, 1H)、8.87-8.95 (m, 2H)、8.09-8.14 (m, 1H)、4.93 (br s, 1H)、3.90-4.15 (m, 2H)、3.20-3.38 (m, 2H)、1.11 (t, 3H, $J=7Hz$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 168.8、144.5、142.8、142.6、136.2、126.7、60.7、47.9、37.2、

13.9。

実施例53

3-フタルイミド-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルに関して実施例20で用いた製法に従って、3-アミノ-3-(3'-ピリジル)-プロピオン酸エチル塩酸塩から、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(3'-ピリジル)プロピオン酸エチル[ethyl 3-phthalimido-3-(3'-pyridyl)propionate] (0.43g、71%)を調製、単離した: 融点 72.3~72.8

°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) δ 8.45-8.70 (m, 2H)、7.80-8.00 (m, 5H)、7.35-7.45 (m, 1H)、5.78 (dd, 1H, $J_1=6.5\text{Hz}$, $J_2=9.5\text{Hz}$)、4.01 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$)、3.62 (dd, 1H, $J_1=6.5\text{Hz}$, $J_2=16.4\text{Hz}$)、3.41 (dd, 1H, $J_1=9.5\text{Hz}$, $J_2=16.4\text{Hz}$)、1.05 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 169.9、167.5、148.96、148.4、134.9、134.7、134.0、131.0、123.6、123.3、60.3、47.9、35.2、13.8; $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ に関する分析計算 理論値: C 66.66; H 4.97; N 8.64、実測値: C 66.51; H 4.94; N 8.56。

実施例 5 4

3-アミノ-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸を用いて実施例 5 0 の製法に従った。白色粉末として、3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionic acid] (5.30 g) 75% が単離された: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz)

δ 12.44 (br s, 1H)、7.70-8.00 (m, 4H)、6.85-7.10 (m, 3H)、5.63 (dd, 1H, $J_1=7\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$)、3.74 (s, 3H)、3.73 (s, 3H)、3.53 (dd, 1H, $J_1=9\text{Hz}$, $J_2=16.5\text{Hz}$)、3.26 (dd, 1H, $J_1=7\text{Hz}$, $J_2=16.5\text{Hz}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171.8、167.7、148.6、148.4、134.7、131.3、131.1、123.2、119.3、111.7、111.0、55.48、55.46、50.1、36.1。

実施例 5 5

3-フタルアミド-3-(3, 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸を用いて実施例 5 1 の製法に従った。白色粉末として、3-フタルイミド-3-(3

′, 4′-ジメトキシフェニル) プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(3′, 4′-dimethoxyphenyl)propionamide] (0.314 g、52%) が単離された：融点 188.8~190.0℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 7.7-8.0 (m, 4H)、7.54 (br s, 1H)、6.7-7.1 (m, 4H)、5.67 (t, 1H, J=8Hz)、3.73 (s, 3H)、3.72 (s, 3H)、3.20 (d, 2H, J=8Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.2、167.7、148.5、134.7、134.5、131.7、131.2、123.1、119.4、111.6、111.2、55.5、50.3、37.0；C₁₉H₁₈N₂O₅に関する分析計算 理論値：C 64.40；H 5.12；N 7.91、実測値：C 64.01；H 5.14；N 7.64。

実施例 56

反応が室温で行われた以外は、実施例 52 の製法に従った。白色粉末

として、3-アミノ-3-(3′, 4′-ジメトキシフェニル) プロピオン酸エチル[ethyl 3-amino-3-(3′, 4′-dimethoxyphenyl)propionate] (2.04 g、88%) が単離された；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 8.75 (br s, 3H)、7.30-7.35 (m, 1H)、6.90-7.05 (m, 2H)、4.50 (dd, 1H, J₁=6Hz, J₂=9Hz)、3.90-4.10 (m, 2H)、3.77 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、3.19 (dd, 1H, J₁=6Hz, J₂=16Hz)、2.98 (dd, 1H, J₁=9Hz, J₂=16Hz)、1.10 (t, 3H, J=7Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 169.1、149.0、148.6、128.9、120.1、111.4、60.4、55.6、55.5、50.9、38.7、13.9。

実施例 57

3-アミノ-3-(3′-ピリジル) プロピオン酸エチルを用いて実施例 35 の製法に従った。反応混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル 20ml に溶解し、水で洗浄した (3×20ml)。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し

て、黄色オイルとして、3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸エチル[ethyl 3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionate] 0.31 g (40%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ 7.80-7.95 (m, 4H)、7.04 (s, 1H)、6.85-6.98 (m, 2H)、5.65 (dd, 1H, J₁=6 Hz, J₂=10 Hz)、4.00 (q, 2H, J=7 Hz)、3.74 (s, 3H)、3.73 (s, 3H)、3.60 (dd, 1H, J₁=10 Hz, J₂=16 Hz)、3.32 (dd, 1H, J₁=6 Hz, J₂=16 Hz)、1.05 (t, 3H, J=7 Hz)；¹³C NMR (DMSO-

d₆) δ 170.2、167.5、148.58、148.54、134.7、131.1、130.9、123.2、119.2、111.6、111.0、60.1、55.5、50.0、35.9、13.9；C₂₁H₂₁NO₆に関する分析計算 理論値：C 65.79；H 5.52；N 3.65、実測値：C 65.13；H 5.73；N 3.61。

実施例58

3-フタルイミド-3-(3, 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸およびアミルアミン(1.0当量)を用いて実施例51の製法に従い、粗生成物2.05 g (84%)を得た。該粗生成物を酢酸エチル150 mlに溶解した後、エーテル50 mlを添加し、混合物を1時間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、固形物を真空中で乾燥して、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸アミルアミド[3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionic amylamide] 1.287 g (50%収量)を得た：融点140.5~142.1℃；¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ 8.05 (t, 1H, J=5 Hz)、7.85 (m, 4H)、7.03 (br s, 1H)、6.90 (m, 3H)、5.68 (t, 1H, J=8 Hz)、3.73 (s, 3H)、3.71 (s, 3H)、3.19 (d, 2H, J=8 Hz)、2.8-3.1 (m, 2H)、0.9-1.3 (m, 6H)、0.74 (m, 3H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 168.8、16

7. 7、148. 5、148. 3、134. 5、131. 5、131. 2、123. 1、119. 5、111. 6、111. 1、55. 4、50. 6、38. 2、37. 4、28. 7、28. 3、21. 7、13. 7； $C_{24}H_{28}N_2O_5$ に関する分析計算 理論値：C 67. 9；H 6. 65；N 6. 60、実測値：

C 67. 84；H 6. 70；N 6. 57。

実施例59

3-フタルイミド-3-(3, 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸およびベンジルアミン(1. 0当量)を用いて実施例51の製法に従い、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸ベンジルアミド[3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionic benzylamide] 2. 45 g (92%)を得た：融点 208. 4~209. 8℃； 1H

NMR (DMSO- d_6 、250MHz) δ 8. 60 (t, 1H, $J=6$ Hz)、7. 78-7. 92 (m, 4H)、6. 85-7. 20 (m, 8H)、5. 73 (t, 1H, $J=8$ Hz)、4. 10-4. 30 (m, 2H)、3. 73 (s, 3H)、3. 72 (s, 3H)、3. 20-3. 45 (m, 2H)； ^{13}C

NMR (DMSO- d_6) δ 169. 1、167. 7、148. 5、148. 3、139. 2、134. 5、131. 4、131. 2、127. 9、126. 7、123. 1、119. 5、111. 5、111. 2、101. 9、55. 4、55. 37、50. 6、41. 7、37. 4； $C_{26}H_{24}N_2O_5$ に関する分析計算 理論値：C 70. 26；H 5. 44；N 6. 30、実測値：C

70. 12；H 5. 53；N 6. 25。

実施例60

3-フタルイミド-3-(3, 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸およびエチルアミン(1. 0当量)を用いて実施例51の製法に従った。反応混合物を濃縮した後、残留物を水20mlおよびエーテル1mlで希釈した。混合物を1時間攪拌してスラリーを得た。スラリーを濾過し、固形物を真空中で乾燥することによって、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン

酸エチルアミド化合物[3-phthalimido-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionic ethylamide compound] 0.66 g (77%) を得た：融点 131.0~132.5℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 8.08 (t, 1H, J=5Hz)、7.78-7.95 (m, 4H)、7.03 (s, 1H)、6.85-7.00 (m, 2H)、5.69 (t, 1H, J=8Hz)、3.74 (s, 3H)、3.72 (s, 3H)、3.18 (d, 2H, J=8Hz)、2.98 (m, 2H)、0.88 (t, 3H, J=7Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 168.8、167.7、148.5、148.2、134.5、131.6、131.2、123.1、119.4、111.6、111.1、55.5、50.5、37.3、33.2、14.5；C₂₁H₂₂N₂O₅ に関する分析計算 理論値：C 65.96；H 5.80；N 7.33、実測値：C 65.85；H 5.84；N 7.24。

実施例61

3-アミノ-3-(4'-プロポキシフェニル)プロピオン酸を用いて実施例50の製法に従って、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(4'-エトキシフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(4'-ethoxyphenyl)propionic acid] (2.52 g、74%) を単離した：融点 169.2~171.1℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 7.75-8.00 (m, 4H)、7.34 (d, 2H, J=8.7Hz)、6.89 (d, 2H, J=8.7Hz)、5.64 (オーバーラップ dd, 1H)、3.98 (q, 2H, J=7Hz)、3.48 (dd, 1H, J₁=9Hz, J₂=16.5Hz)、3.26 (dd, 1H, J₁=7Hz, J₂=16.5Hz)、1.30 (t, 3H, J=7Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.8、167.7、158.0、134.7、131.1、130.8、

128.4、123.2、114.4、63.0、49.7、36.1、14.6；C₁₉H₁₇NO₅ に関する分析計算 理論値：C 67.25；H 5.05；N 4.13、実測値：C 67.05；H 4.93；N 4.17。

実施例62

3-フタルイミド-3'-(4-エトキシフェニル)プロピオン酸を用いて実施例51の製法に従い、粗生成物1.3g(88%)を得た。酢酸エチルからの粗生成物の再結晶化によって、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(4'-エトキシフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4'-ethoxyphenyl)propionamide]0.28g(20%)が得られた：融点 190.6~191.2℃；¹H NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ 7.75-7.95 (m, 4H)、7.54 (br s, 1H)、7.33 (d, 2H, J=8.6Hz)、6.75-6.98 (m, 3H)、5.69 (t, 1H, J=8Hz)、3.98 (q, 2H, J=7Hz)、3.19 (d, 2H, J=8Hz)、1.30 (t, 3H, J=7Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ 167.6、154.1、154.2、130.9、127.6、124.7、119.5、110.6、59.4、46.3、33.3、11.0；C₁₉H₁₈N₂O₄·0.37H₂Oに関する分析計算 理論値：C 66.14；H 5.26；N 8.12、実測値：C 66.14；H 5.26；N 7.81。

実施例63

窒素雰囲気下、酢酸10ml中の3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸およびスー1, 2-シクロヘキサジカルボン酸無水物の攪拌混合物を、4時間加熱、還流し、その後室温まで冷却した。得られた混合物を、オレンジイエロー色オイル状物に濃縮した。このオイルを酢酸エ

チル/ヘキサンの1/1混合物から再結晶化されることによって、白色結晶として、3-(シス-ヘキサヒドロフタルイミド)-3-フェニルプロピオン酸[3-(cis-hexahydrophthalimido)-3-phenylpropionic acid] 1.77g(58%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.45 (br s, 1H, COOH)、7.33 (m, 5H, Ph)、5.48 (dd, 1H, J=6.3, 9.6, CH)、3.41 (dd, 1H, J=16.5, 9.6Hz)、3.14 (dd, 1H, J=16.5, 6.3Hz)、2.50 (m, 2H)、1.8-1.1 (m, 8H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 179.3、17

9. 2、171. 7、138. 7、128. 4、127. 5、126. 8、50. 1、38. 7、38. 6、35. 2、23. 0、22. 9、21. 1。C₁₇H₁₉NO₄に関する分析計算 理論値：C 67. 76；H 6. 36；N 4. 65、実測値：C 67. 52；H 6. 20；N 4. 60。

実施例64

窒素雰囲気下、無水テトラヒドロフラン13ml中の3-(シス-ヘキサヒドロフタルイミド)-3-フェニルプロピオン酸(0. 903g、3. 00mmol)およびカルボニルジイミダゾール(0. 525g、3. 75mmol)の混合物を1時間攪拌した後、濃水酸化アンモニウム0. 25mlを反応溶液に添加した。20分後、反応混合物を真空中でオイル状物に濃縮した。オイルを水20mlで希釈して、混合物を酢酸エチル(20ml)で抽出した。有機相を(硫酸ナトリウムで)乾燥、濃縮して、オイルを得た。その後、オイルをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、5/95 メタノール/塩化メチレン、R_f=0. 3)によって精製し、アイボリー色の固形物へと徐々に晶出され、3-(シス-ヘキサヒドロフタルイミド)-3-フェニルプロピオンアミド

[3-(cis-hexahydrophthalimido)-3-phenylpropionamide] 210mgを得た：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7. 49 (s, 1H, NH)、7. 4-7. 2 (m, 5H, Ar)、6. 90 (s, 1H, NH)、5. 54 (t, 1H, J=7. 8Hz, CH)、3. 09 (d, 2H, J=7. 8Hz, CH₂)、2. 95-2. 80 (m, 2H, CH₂)、1. 8-1. 1 (m, 8H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 179. 6、179. 5、171. 5、139. 5、128. 6、127. 7、127. 2、55. 2、50. 6、38. 8、36. 5、23. 4、23. 3、21. 5。

実施例65

窒素雰囲気下、酢酸15ml中の4-メチルフタル酸無水物(1. 62g、10. 0mmol)および3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸(1. 65、10. 0mmol)の攪拌混合物を、6時間加熱、還流した。得られた反応溶液を真空中でオイル状物に濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンの1/1混合物20mlか

ら再結晶化し、灰色がかった白色粉末として、3-(4-メチルフタルイミド)-3-フェニルプロピオン酸[3-(4-methylphthalimido)-3-phenylpropionic acid] 1.69 g (55%) を得た：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.5 (br s, 1H, COOH)、7.85-7.55 (m, 3H, Ar)、7.55-7.2 (m, 5H, Ar)、5.68 (dd, 1H, J=9, 7 Hz, CH)、3.51 (dd, 1H, J=9, 16.5 Hz)、3.29 (dd, 1H, J=9, 16.5 Hz)、2.47 (s, 3H, CH₃)。C₁₈H₁₅N₁O₄に関する分析計算 理論値：C 69.89；H 4.89；N 4.53、実測値：C 69.45；H 4.93；N 4.55。HPLC：95%。

実施例66

窒素雰囲気下、酢酸15ml中のシス-5-ノルボルネン-エンド-2,3-ジカルボン酸無水物(cis-5-norbornene-endo-2,3-dicarboxylic anhydride) (1.64 g、10.0 mmol) および3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (1.65、10.0 mmol) の攪拌混合物を、6時間加熱、還流した。得られた反応溶液を真空中でオイル状物に濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンの1/1混合物から再結晶化して、白色粉末として、3-(シス-5-ノルボルネン-エンド-2,3-ジカルボン酸イミド)-3-フェニルプロピオン酸[3-(cis-5-norbornene-endo-2,3-dicarboxylic imide)-3-phenylpropionic acid] 2.03 g (65%) を得た：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.41 (br s, 1H, COOH)、7.29 (m, 5H, Ph)、6.0-5.7 (m, 2H)、5.37 (t, 1H, J=7.7 Hz)、3.5-3.1 (m, 6H)、1.49 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 177.2、177.1、171.4、138.3、134.3、134.0、128.1、127.5、127.1、51.4、50.1、44.8、44.5、44.4、35.1。C₈H₁₇N₁O₄に関する分析計算 理論値：C 69.44；H 5.50；N 4.50、実測値：C 69.10；H 5.33；N 4.43。

実施例67

窒素雰囲気下、酢酸25ml中の2,3,4,5-テトラクロロフタル酸無水

物 (2.85 g、10.0 mmol) および 3-アミノ-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオン酸 (1.95 g、10.0 mmol) の攪拌混合物を 4.5 時間加熱、還流した。反応混合物を冷却すると、固形物が形成した。得られたスラリーを濾過し、固形物を真空中 (60℃、<2 mm) で乾燥して、約 1% 酢酸で汚染された灰色がかった白色固形物として、3-(2,3,4,5-テトラクロロフタルイミ

ド)-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオン酸 [3-(2,3,4,5-tetrachlorophthalimido)-3-(4'-methoxyphenyl)propionic acid] 4.24 g (92%) を得た：融点 235.6~238℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.44 (br s, 1H, COOH)、7.36 (d, J=8.7 Hz, 2H)、6.90 (d, 1H, J=8.7 Hz)、5.64 (m, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.35 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.5、163.0、158.8、138.4、129.9、128.6、128.2、127.6、113.8、55.0、50.2、35.6。C₁₈H₁₁N₂O₅Cl₄に関する分析計算 理論値：C 46.68；H 2.39；N 3.02、実測値：C 46.58；H 2.31；N 2.91。

実施例 68

窒素雰囲気下、酢酸 20 ml 中の 4-ニトロフタル酸無水物 (1.93 g、10.0 mmol) および 3-アミノ-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオン酸 (1.95 g、10.0 mmol) の攪拌混合物を 4.5 時間加熱、還流した。反応混合物をオイル状物に濃縮し、酢酸エチル 18 ml 中で一晩攪拌した。得られたスラリーを濾過し、固形物を自然乾燥した後、真空中 (70℃、<2 mm、2 h) で乾燥して、酢酸および酢酸エチルで汚染されたパールイエロー色の粉末として、生成物 2.52 g (68%) を得た。該物質を 90℃で一晩真空中で乾燥して黄色ガラスを得、酢酸エチル 15 ml でスラリー化され、濾過および乾燥後に、酢酸エチルで汚染されたパールイエロー色の粉末として、3-(4'-ニトロフタルイミド)-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオン酸 [3-(4'-nitrophthalimido)-3-(4'-methoxyphenyl)propionic acid] 1.72 g (46%)

)を得た：融点 90～91.5℃ ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.75-8.60 (m, 1H)、8.5

(m, 2H)、8.12 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H)、7.38 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$ H, Ar)、6.90 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, Ar)、5.75-5.6 (m, 1H, CHCO)、3.72 (s, 3H, OMe)、3.47 (dd, 1H, $J=8, 16.6\text{Hz}$)、3.33 (dd, 1h, $J=7\text{Hz}$, 16.6Hz) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171.6、165.9、165.7、158.8、151.5、135.6、132.4、130.3、129.8、128.5、124.7、118.0、1113.9、55.0、50.2、35.8。C₁₈H₁₄N₂O₇-1/3EtOAc. に関する分析計算 理論値：C 58.09；H 4.20；N 7.01、実測値：C 57.89；H 4.29；N 6.83。

実施例69

3-アミノ-3-(2'-ナフチル)プロピオン酸およびN-カルボエトキシフタルイミドを用いて実施例48の製法に従い、灰色がかった白色の粉末として、粗生成物1.43g (83%)を得た。該粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、4-4.5% メタノール/塩化メチレン) によって精製し、白色の泡沫として、生成物1.11gを得た。該泡沫は、エタノール15mlでスラリー化され、エタノールおよび塩化メチレンで汚染された白色粉末として、3-フタルイミド-3-(2'-ナフチル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(2'-naphthyl)propionic acid] 1.03gを得た： ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ; 12.56 (br s, 1H)、8.1-7.75 (m, 8H)、7.7-7.45 (m, 3H)、5.89 (m, 1H)、3.62 (dd, 1H, $J=16.6, 9\text{Hz}$)、3.46 (dd, $J=16.6, 6.8\text{Hz}$) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171.8、167.7、136.3、134.6、132.6、132.2、13

1.1、128.3、127.9、127.3、126.3、126.2、12

5. 6、125. 1、123. 2、50. 2、35. 8。

実施例70

3-フタルイミド-3-(2'-ナフチル)プロピオン酸およびカルボニルジイミダゾールドを用いて実施例39の製法に従い、白色粉末として、粗生成物を得た。3-フタルイミド-3-(2'-ナフチル)プロピオンアミドを酢酸エチル40mlから再結晶化し、微細な白色のプリズムとして、生成物0.259g (35%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.15-7.75 (m, 8H, Ar)、7.75-7.4 (m, 4H, ArおよびCONH)、6.94 (br s, 1H, CONH)、5.93 (オーバーラップdd, 1H, CHN)、3.55-3.15 (m, 2H, CH₂CO)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.2、167.7、136.7、134.5、132.6、132.2、131.2、128.1、127.8、127.3、126.3、126.1、125.5、125.2、123.1、50.4、36.7。C₂₁H₁₆N₂O₃に関する分析計算 理論値：C 73.24；H 4.68；N 8.13、実測値：C 73.07；H 4.61；N 7.91。

実施例71

酢酸20ml中の3-アミノ-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸塩酸塩(0.689g、2.50mmol)および3-4-ピリジルジカルボン酸無水物(0.373g、2.50mmol)の攪拌懸濁液を、一晩還流した。冷却された反応成分を濾過して、微量の固形物を除去し、濾液を濃黄色オイル状物に濃縮した。オイルを酢酸エチル20mlで希釈し、加熱、還流し、室温まで冷却した。得られたスラリーを濾過し、濾液を濃縮して黄色オイルを得、フラッシュクロマ

トグラフィー(シリカゲル、2/8 酢酸エチル/塩化メチレン)によって精製し、徐々に固化して、かなりのパールイエロー色固形物として、3-(1, 3-ジオキシー-5-アゾイソインドール-2-イル)-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl 3-(1,3-dioxo-5-azaisoindol-2-yl)-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionate] 0.592g (64%)を得た：¹H

NMR (DMSO- d_6) δ 8.15-7.75 (m, 8H, Ar)、7.75-7.4 (m, 4H, ArおよびCONH)、9.13 (s, 1H, Ar)、9.11 (d, 1H, $J=4.8$ Hz)、7.90 (d, 1H, $J=4.8$ Hz)、7.03 (s, 1H)、6.93 (m, 2H)、5.67 (オーバーラップ dd, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.73 (s, 3H)、3.56 (s, 3H)、3.65-3.30 (m, 2H) ; 13 C NMR (DMSO- d_6) δ 170.7、166.9、166.5、156.0、148.6、148.5、144.1、138.7、130.4、125.2、119.1、116.9、111.6、111.1、55.4、51.6、50.1、35.4。

実施例72

水75mlおよびアセトニトリル175mlの混合物（混合物は、緩やかに温められ、固形物が溶解された）中の3-アミノ-3-(4'-ベンジルオキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオン酸（1.505g、5.00mmol）および炭酸ナトリウム（0.572g、5.40mmol）の攪拌溶液に、N-カルボエトキシフタルイミド（1.096g、5.00mmol）を添加した。混合物を1時間攪拌した後、部分的に濃縮して、アセトニトリルを除去した。わずかな量の固形物が形成され、濾過によって除去された。溶液のpHを4Nの塩酸で1に調節し、ガムを形成した。攪拌混合物にエーテル1mlを添加した後、混

合物を一晩攪拌した。得られたスラリーを濾過し、固形物を乾燥して、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(4'-ベンジルオキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(4'-benzyloxy-3'-methoxyphenyl)propionic acid] 1.63g (75%)を得た： 1 H NMR (DMSO- d_6) δ 12.43 (br s, 1H, COOH)、8.0-7.8 (m, 4H, Ar)、7.60-7.25 (m, 5H)、7.15-6.85 (m, 3H, Ar)、5.25 (dd, 1H, $J=9, 6.6$ Hz)、5.05 (s, 2H, OCH₂)、3.76 (s, 3H, OMe)、3.52 (dd, 1H, $J=9, 16.5$ Hz)、2.29 (dd, 1H, $J=6.6, 16.5$ Hz) ; 13 C NMR

(DMSO- d_6) δ 171.7、167.6、148.9、147.3、137.0、134.6、131.7、131.0、128.3、127.7、127.6、123.1、119.1、113.3、111.3、69.8、55.5、50.1、36.0。C₂₅H₂₁N₁O₆に関する分析計算 理論値：C 69.66；H 4.91；N 3.25、実測値：C 69.50；H 4.85；N 3.22。

実施例73

窒素雰囲気下、乾燥テトラヒドロフラン20ml中の3-フタルイミド-3-(4'-ベンジルオキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオン酸(1.00g、2.32mmol)、カルボニルジイミダゾール(0.406g、2.50mmol)および触媒量のジメチルアミノピリジンの混合物を、1時間攪拌した。次に、反応溶液に、濃水酸化アンモニウム0.25mlが添加された。15分後、該反応混合物は、真空中でオイル状物に濃縮し、水20mlで希釈し、一晩攪拌した。得られたスラリーを濾過し、固形物を乾燥して、白色粉末として、3-フタル

イミド-3-(4'-ベンジルオキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4'-benzyloxy-3'-methoxyphenyl)propionamide] 0.645g (65%)を得た：¹H NMR (DMSO- d_6) δ 7.84 (m, 4H, Ar)、7.60-7.25 (m, 5H)、7.53 (br s, 1H, CONH)、7.15-6.8 (m, 4H)、5.67 (t, 1H, J=7.8Hz)、5.04 (s, 2H, OCH₂)、3.75 (s, 3H, OMe)、3.19 (d, 2H, J=9, 16.5Hz)；¹³C NMR (DMSO- d_6) δ 171.1、167.6、148.8、147.2、137.0、134.5、132.0、131.2、128.3、127.7、127.6、123.0、119.3、113.2、111.4、69.8、55.5、50.3、36.9。C₂₅H₂₂N₂O₅に関する分析計算 理論値：C 69.76；H 5.15；N 6.51、実測値：C 69.54；H 5.13；N 6.28。

実施例74

水100mlおよびアセトニトリル100mlの混合物（混合物は緩やかに温められて固形物が溶解され、少量の褐色固形物が溶解されず濾過によって除去された）中の3-アミノ-3-(4'-ブトキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオン酸（1.31g、4.98mmol）および炭酸ナトリウム（0.554g、5.23mmol）の攪拌溶液に、N-カルボエトキシフタルイミド（1.09g、4.98mmol）を添加した。混合物を1時間攪拌した後、真空中で部分的に濃縮して、アセトニトリルを除去した。pHを4Nの塩酸で0～1に調節した。オイルが形成され、エーテルを3ml添加し、混合物を一晩攪拌した。このオイルは固化せず、塩化メチレンに抽出された。有機相を（硫酸ナトリウムで）乾燥し、黄色オイル状物に濃縮し、フラッシュクロマトグラ

フイー（シリカゲル、5/95 メタノール/塩化メチレン）によって精製し、徐々に晶出して、未同定の不純物を含む3-フタルイミド-3-(4'-ブトキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(4'-butoxy-3'-methoxyphenyl)propionic acid] 1.02gを得た：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.95-7.8 (m, 4H, Ar)、7.03 (s, 1H)、6.9 (m, 2H)、5.61 (dd, 1H, J=9, 6.7 Hz)、3.91 (t, 2H, J=6.4 Hz)、3.74 (s, 3H)、3.47 (dd, 1H, J=16.5, 6.7 Hz)、3.27 (dd, 1H, J=16.5, 6.7 Hz)、1.75-1.55 (m, 2H)、1.5-1.3 (m, 2H)、0.91 (t, 3H, J=7.3 Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.8、167.7、148.8、147.8、134.6、131.3、131.1、123.2、119.3、112.9、111.4、67.8、55.5、50.1、30.8、18.7、13.6。

実施例75

3-フタルイミド-3-(4'-ブトキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオン酸およびカルボニルジイミダーゾールを用いて実施例70の製法に従い、ペールイエロー色の粉末として、粗生成物0.742g（74%）を得た。粗生成

物を酢酸エチル (16 ml) から再結晶化し、微細なふわふわした白色針状晶として、3-フタルイミド-3-(4'-ブトキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4'-butoxy-3'-methoxyphenyl)propionamide] 0.517 (52%) を得た: HPLC 99.1%; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.95-7.75 (m, 4H, Ar)、7.54 (br s, 1H, CONH)、7.04 (s, 1H, Ar)、7.0-6.75 (m, 2H)、6.86 (br s, 1H, CONH)、5.67 (t, 1H, $J=8\text{ Hz}$)、3.90 (t, 2H, $J=6\text{ Hz}$)、3.73 (s, 3H)、3.20 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, CH_2CO)、1.8-1.55 (m, 2H)、1.5-1.3 (m, 2H)、0.91 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171.2、167.6、148.8、147.7、134.5、131.6、131.2、123.0、119.4、112.8、111.4、67.8、55.5、50.3、36.9、30.7、18.6、13.6。

実施例 76

窒素雰囲気下における酢酸 20 ml 中の無水テトラクロロフタル酸 (2.85 g、10.0 mmol) とフェニルグリシン (10.0 mmol) の攪拌混合物を還流下 4 時間加熱した。反応溶液を攪拌しながら室温まで冷却した。得られたスラリーを濾過し、そして固形物を乾燥して、白色粉末として、2-(3, 4, 5, 6-テトラクロロフタルイミド)-2-フェニル酢酸[2-(3, 4, 5, 6-tetrachlorophthalimido)-2-phenylacetic acid] 3.58 g (85%) を得た: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.55-7.25 (m, 5H, Ph)、6.06 (s, 1H, CH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 168.4、162.5、138.8、134.2、129.4、128.6、128.1、128.1、127.6、55.7。C₁₆H₇N₁O₄Cl₄に関する分析計算理論値: C 45.68; H 1.68; N 3.34、実測値: C 45.78; H 1.61; N 3.29。

実施例 77

窒素雰囲気下において、酢酸20ml中の無水4,5-ジクロロフタル酸(2.17g、10.0mmol)とD,L-フェニルグリシン(アルドリッチ[Aldrich]、95%)(1.59g、10.0mmol)

の混合物を6時間還流した。反応混合物を冷却した。スラリーを濾過し、固形物を乾燥して、白色粉末として、2-(4',5'-ジクロロフタルイミド)-2-フェニル酢酸[2-(4',5'-dichlorophthalimido)-2-phenylacetic acid] 2.86g(82%)を得た：融点 228~232℃；¹H NMR(DMSO-d₆、250MHz) δ 8.25(s, 8H)、7.52-7.30(m, 5H)、6.04(s, 1H)；¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 168.7、165.2、138.0、134.6、130.9、129.3、128.1、128.1、125.8、55.5。C₁₆H₉N₁O₄Cl₂に関する分析計算 理論値：C 54.88；H 2.59；N 4.00、実測値：C 54.93；H 2.54；N 3.95。

実施例78

窒素雰囲気下において、酢酸20ml中の無水3-ニトロフタル酸(1.93g、10.0mmol)とD,L-フェニルグリシン(アルドリッチ、95%)(1.59g、10.0mmol)のスラリーを5時間還流した。この反応物を冷却し、スラリーを濾過し、そして固形物を乾燥して、白色粉末として、2-フェニル-2-(3'-ニトロフタルイミド)酢酸[2-phenyl-2-(3'-nitrophthalimido)acetic acid] 2.32g(72%)を得た：融点 213~229℃；¹H NMR(DMSO-d₆、250MHz) δ 8.40-8.02(m, 3H)、7.55-7.26(m, 5H)、6.08(s, 1H)；¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 168.6、165.1、162.4、144.5、136.8、134.4、132.8、129.4、129.0、128.1、128.1、127.5、122.5、55.6。C₁₆H₁₀N₂O₄に関する分析計算 理論値：C 65.31；H 3.43；N 9.52、実測値：C 58.89；H 3.11；N 8.

52。

実施例79

窒素雰囲気下において、酢酸15ml中の無水3-ニトロフタル酸(1.54g、8.0mmol)と3-アミノ-3-(4'-メトキシ)フェニルプロピオン酸(1.56g、8.0mmol)の混合物を、3.5時間還流した。この反応物を冷却し、溶媒の一部を除去した。そしてスラリーを濾過し、固形物を乾燥して、白色粉末として、3-(4'-メトキシフェニル)-3-(3'-ニトロフタルイミド)プロピオン酸[3-(4'-methoxyphenyl)-3-(3'-nitrophthalimido)acetic acid] 2.34g (79%)を得た：融点 178~180℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 8.07-8.02 (m, 3H)、7.38 (d, 2H, J=8.7)、6.90 (d, 2H, J=8.7)、5.68-5.07 (m, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.48-3.22 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.6、165.7、163.0、158.8、144.4、136.4、133.0、130.2、128.6、128.5、127.0、122.4、113.9、55.1、50.0、35.8。C₁₈H₁₄N₂O₇に関する分析計算 理論値：C 58.38；H 3.81；N 7.56、実測値：C 58.18；H 3.79；N 7.36。

実施例80

窒素雰囲気下において、酢酸10ml中の無水4,5-ジクロロフタル酸(0.91g、4.19mmol)と3-アミノ-3-(4'-メトキシ)フェニルプロピオン酸の混合物を、6時間攪拌した。この反応物を冷却し、溶媒の一部を除去した。そしてスラリーを濾過し、固形物を乾燥して、白色粉末として、3-(4',5'-ジクロロフタルイミド)-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオン酸[3-(4',5'-dichlo

rophthalimido)-3-(4'-methoxyphenyl)propionic acid] 1.20g (61%)を得た：融点 182~185℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 8.19 (s, 2H)、7.34 (d, 2H, J=8.7)、6.90

(d, 2H, $J=8.7$)、5.61 (t, 1H, $J=7.8$)、3.72 (s, 3H)、3.50–3.20 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171.6、165.8、158.8、137.6、131.0、130.4、128.4、125.4、113.9、55.1、50.0、35.8。C₁₈H₁₄N₂O₇に関する分析計算 理論値：中断。

実施例81

窒素雰囲気下における、テトラヒドロフラン10ml中の3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸(0.86g、2.41mmol)とカルボニルジイミダゾール(0.43g、2.65mmol)の混合物(極微量の4-ジメチルアミノピリジンを含む)を、室温にて30分間攪拌し、次いで、3-ピリジルカルビノール0.23ml(2.41mmol)を上記溶液に添加した。1時間後、反応混合物を濃縮しオイル状物を得た。このオイルを酢酸エチル25mlに溶解し、そして該混合物を水で抽出した(3×25ml)。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、淡黄色の粗生成物を得た。次に、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、メタノール/CH₂Cl₂、0~2%(v/v))によって精製し、淡黄色の泡沫として3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)-プロピオン酸3-ピリジンメチル[3-pyridinemethyl 3-phthalimido-3-(3',4'-dimethoxy)-propionate]0.54g(50%)を得た： ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) δ 8.40–8.5 (m, 2H)、7.84 (s, 4H, Ar)、7.5–7.6 (m, 1H)、7.2–

7.3 (m, 1H)、6.7–7.1 (m, 3H, Ar)、5.65 (dd, 1H, $J_1=6\text{Hz}$, $J_2=9.6\text{Hz}$)、5.09 (s, 2H)、3.74 (s, 6H)、3.4–3.7 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 170.1、167.6、149.2、148.6、148.4、135.7、134.7、131.4、131.0、130.8、123.3、123.2、119.3、111.7、111.0、63.4、55.5、55.4、49.9、35.9。C₂₅H₂₂N₂O₆に関する分析計算 理論値：C 67.26; H

4. 97 ; N 6. 27、実測値 : C 67. 06 ; H 4. 99 ; N 6. 20。

実施例 8 2

テトラヒドロフラン 10 ml 中の 3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル) プロピオン酸 (0. 60 g、1. 69 mmol)、カルボニルジイミダゾール (0. 28 g、1. 77 mmol) および極微量の 4-ジメチルアミノピリジンの混合物を、窒素雰囲気下室温にて 30 分間攪拌した。この反応混合物に、3-アミノメチルピリジン (0. 18 ml、1. 77 mmol) を添加した。反応混合物を 20 分間攪拌し、次いで水 10 ml を添加し、テトラヒドロフランを減圧下で除去した。得られたスラリーを濾過し、固形物を水で洗浄し、真空 (60℃、<1 mm) にて乾燥され、白色粉末として N-3-メチルピリジル 3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル) -プロピオンアミド [N-3-methylpyridyl 3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionamide] 0. 57 g (76%) を得た : 融点 171. 2~172. 4℃ ; ¹H NMR (DMSO-d₆、250 MHz) δ 8. 69 (t, 1H, J = 6 Hz)、8. 36 (m, 2H)、7. 85 (s, 4H, Ar)、6. 8-7. 4 (m, 5H)、5. 71 (t,

1H, J = 8 Hz)、4. 22 (d, 2H, J = 5. 2 Hz)、3. 73 (s, 3H)、3. 71 (s, 3H)、3. 31 (d, 2H, J = 8 Hz) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 169. 4、167. 7、148. 5、148. 3、147. 9、134. 7、134. 6、134. 5、131. 4、131. 2、1213. 1、119. 5、111. 6、111. 2、55. 5、55. 4、50. 6、39. 6、37. 4。C₂₅H₂₃N₃O₅ に関する分析計算 理論値 : C 67. 41 ; H 5. 20 ; N 9. 43、実測値 : C 67. 35 ; H 5. 14 ; N 9. 34。

実施例 8 3

窒素雰囲気下で室温にて、テトラヒドロフラン 20 ml 中の 3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジクロロフェニル) プロピオン酸 (1. 10 g、3. 02

mmol) の攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール (0.51 g、3.17 mmol) および触媒量の 4-ジメチルアミノピリジン を添加した。この混合物を 45 分間攪拌し、次いで濃縮水酸化アンモニウム (0.21 ml、3.2 mmol) を添加した。反応混合物を 10 分間攪拌した後、減圧下にてテトラヒドロフランを除去した。得られた混合物に水 20 ml を添加すると、淡黄色のオイルが形成された。この混合物に、エーテル 3 ml を添加し、混合物を室温にて 1 時間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、固形物を水で洗浄し、空気乾燥して、白色固体として粗生成物 0.73 g を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/CH₂Cl₂、22~0% (v/v)) によって精製し、白色粉末として 3-フタルイミド-3-(3',4'-ジクロロフェニル)-プロピオンアミド [3-phthalimido-3-(3',4'-dichlorophenyl)-propionamide] 0.39 g (36%) を得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ 7.8

3 (m, 4H, Ar)、7.35-7.75 (m, 4H)、6.93 (br s, 1H)、5.72 (t, 1H, J=8 Hz)、3.25 (dd, 1H, J₁=8 Hz, J₂=15 Hz)、3.14 (dd, 1H, J₁=8 Hz, J₂=15 Hz)、; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170.8、167.6、140.2、134.6、131.2、131.0、130.7、130.3、129.2、127.7、123.2、49.3、36.5。C₁₇H₁₂N₂O₃Cl₂ に関する分析計算 理論値：C 54.69; H 3.54; N 7.53、実測値：C 54.69; H 3.38; N 7.15。

実施例 84

窒素雰囲気下 0℃ で、攪拌されたメタノール 150 ml に、塩化チオニル (14.2 ml、194.4 mmol) をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物に、3-アミノ-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸 (15.5 g、64.8 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ にて 30 分間攪拌した後、室温まで温め、一晩攪拌した。反応溶液をオイル状物まで濃縮した後、メタノール/ジエチルエーテル (1/3) 200 ml で希釈、攪拌した。得ら

れたスラリーを濾過し、固形物を多量のエーテルで洗浄した。固形物を真空（60℃、＜1mm）にて乾燥して、白色粉末として3-アミノ-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル塩酸塩[methyl 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate hydrochloride] 1.83g (66%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 8.59 (br s, 3H, NH₃)、6.9-7.3 (m, 3H, Ar)、4.52 (オーバーラップ dd, 1H)、3.77 (s, 3H, OCH₃)、3.75 (s, 3H, OCH₃)、3.57 (s, 3H, OCH₃)、3.16 (dd, 1H, J₁=6Hz、J₂=16Hz)、2.

98 (dd, 1H, J₁=8Hz、J₂=16Hz)、；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 169.6、149.0、129.0、120.0、111.5、111.4、55.7、55.5、51.7、50.8、38.5。C₁₂H₁₈NO₄Clに関する分析計算 理論値：C 52.27；H 6.58；N 5.08、実測値：C 52.44；H 6.53；N 5.01。

実施例85

CH₃CN/H₂O (1/1) 40ml中の3-アミノ-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル塩酸塩 (1.38g、5.00mmol)、炭酸ナトリウム (0.53g、5.00mmol) およびN-カルボエトキシフタルイミド (1.10g、5.0mmol) の混合物を、室温にて1時間攪拌した。次に、この反応溶液を減圧下で部分的に濃縮し、アセトニトリルを除去した。これにより、水中に白色ゴムを得た。次に、この混合物にエーテル5mlを添加し、混合物を2時間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、固形物を多量の水で洗浄し、さらに一晩空気乾燥して、白色固形物として1.69g (92%) の3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl 3-phthalimido-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate]を得た：融点 114.1～115.6℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 7.80-7.95 (m, 4H, Ar)、6.80-7.10 (m, 3H, Ar)、5.65 (dd, 1H, J₁=7Hz、J₂=9Hz)、3.74

(s, 3H, OCH₃)、3.72 (s, 3H, OCH₃)、3.55 (s, 3H, OCH₃)、3.130-3.67 (m, 2H) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170.8、167.6、148.6、148.4、134.7、131.1、131.0、123.2、119.3、111.7、111.0、

55.5、51.6、49.9、35.6。C₂₀H₁₉NO₆に関する分析計算
理論値：C 65.37；H 5.18；N 3.79、実測値：C 65.17；H 5.14；N 3.75。HPLC 99%。

実施例86

窒素雰囲気下室温において、無水エタノール10ml中のベンゾアルデヒド (1.58ml、15.5mmol) の攪拌溶液に、(R)-α-メチルベンジルアミン[(R)-α-methylbenzylamine] (2.0ml、15.51mmol、99% (誤差可能性有)) を添加した。反応混合物を3時間攪拌した。次いで、反応溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、エタノールで60ml容量に希釈した。エタノール洗浄したラニーニッケル[Raney-Ni] (約1.5g) を添加し、得られた懸濁液をパーティプシェーカー[Parr Type Shaker]中で58psiのH₂で処理した。一日後、ラニーニッケル (約1g) およびエタノール30mlをさらに添加し、水添分解が3日間続けられた。反応混合物をセライト[Celite]で濾過して触媒を除去し、濃縮し、約5%のベンジルアルコールおよび(R)-α-メチルベンジルアミンで汚染されたペイルイエローのオイルとしてN-ベンジル (R)-α-メチルベンジルアミン[N-benzyl (R)-α-methylbenzylamine] 3.11g (95%) を得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ 7.1-7.5 (m, 10H, Ar)、3.68 (q, 1H, J=6.6Hz)、3.48 (dd, 2H, J₁=13.6Hz, J₂=20.5Hz)、1.26 (d, 3H, J=6.6Hz, CH₃) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 146.1、141.0、128.2、128.0、127.8、126.5、126.4、56.7、50.6、24.5。この混合物はそのまま次の反応に用いられた。

実施例87

窒素雰囲気下0℃において、テトラヒドロフラン50ml中のN-ベンジル(R)- α -メチルベンジルアミン(1.9g、9.0mmol)の攪拌溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M; 9.0mmol)を添加した。得られた赤色溶液を0℃で15分間攪拌し、次いで-78℃まで冷却した。次に、この反応混合物に、テトラヒドロフラン20ml中のメチル trans-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)-プロピオン-2-エナート[methyl trans-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)-propion-2-enate](1.33g、6.0mmol)を滴下的に添加し、混合物を-78℃にて15分間攪拌して、黄色溶液を得た。次いで、反応は、飽和塩化アンモニウム(20ml)の添加によってクエンチされた。混合物を室温まで温め、飽和塩化ナトリウム(水溶液)40ml中へと注いだ。混合物をエーテルで抽出し(2×60ml)、合せられた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、黄色オイルとして粗生成物を得た。このオイルをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/CH₂Cl₂、30-0%(v/v))によって精製し、無色オイルとして(S)-N-ベンジル-N-(R)- α -メチルベンジル-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル付加物[methyl (S)-N-benzyl-N-(R)- α -methylbenzyl-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate adduct]1.24g(48%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 6.7-7.5 (m, 13H, Ar)、3.9-4.2 (m, 2H)、3.78 (s, 3H, OCH₃)、3.73 (s, 3H, OCH₃)、3.65 (s, 2H)、3.43 (s, 3H, OCH₃)、2.6-2.9 (m, 2H)、1.03 (d, 3H, J=7Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.6、148.3、147.8、144.6、141.5、133.6、128.1、128.0、127.7、127.5、12

6.7、126.4、119.6、111.9、111.2、58.2、56.4、55.4、55.3、51.1、49.7、35.6、17.1。

実施例88

上記の精製付加物の脱ベンジル化を、エス ジー ディビエス[S. G. Davies]

とオー イチハラ[0. Ichihara] (テトラヒドロン アシメトリ 1991、2、183 [Tetrahedron Asymmetry 1991, 2, 183.]) の文献の手順に従って行なった。メタノール (20 ml)、水 (2 ml) および酢酸 (0.5 ml) の混合物中の (S)-3-(N-ベンジル-N-(R)- α -メチルベンジルアミノ)-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル) プロピオン酸メチル (1.20 g、2.77 mmol) の攪拌溶液に、木炭上の20%水酸化パラジウムを添加した。反応混合物を、室温にて23時間、パーティプシェーカー[Parr Type Shaker]にて水素 (54 psi) で処理した。反応混合物を、セライト[Celite]で濾過した後、濃縮して、酢酸エステル塩としての生成物が得られた。この塩を水10 mlに溶解し、4 Nの塩酸0.7 mlと共に攪拌した後、白色固形物へと濃縮した。固形物をエーテル40 mlで希釈し、20分間攪拌した。スラリーを濾過し、固形物を真空 (室温、<1 mm) にて乾燥することによって、白色固形物として (S)-3-アミノ-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル) プロピオン酸メチル塩酸塩[methyl (S)-3-amino-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionate hydrochloride] 0.57 g (75%) が得られた: HPLC 96% (誤差可能性有) (チラル クラウンパック CR+ カラム[Chiral Crownpack CR+ column]) ; ¹H NMR (DMSO-d₆、250 MHz) δ 8.73 (br s, 3H, NH₃)、6.90-7.40 (m, 3H, Ar)、4.51 (dd, 1H, J₁=6 Hz、J₂=8 Hz)、3.

7.7 (s, 3H, OCH₃)、3.75 (s, 3H, OCH₃)、3.56 (s, 3H, OCH₃)、3.2 (dd, 1H, J₁=6 Hz、J₂=16 Hz)、3.0 (dd, 1H, J₁=8 Hz、J₂=16 Hz) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 169.6、149.0、148.7、129.0、120.0、111.5、111.4、55.7、55.5、51.7、50.8、38.6。C₁₂H₁₈NO₄Cl-0.48 H₂Oに関する分析計算 理論値: C 50.67 ; H 6.72 ; N 4.92、実測値: C 50.67 ; H 6.46 ; N 4.83。

実施例89

3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルに関し上述したのと同様にして、(S)-3-アミノ-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル(0.45g、1.63mmol)、炭酸ナトリウム(0.17g、1.63mmol)およびN-カルボエトキシフタルイミド(0.36g、1.63mmol)から、白色粉末として、(S)-3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl (S)-3-phthalimido-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate] 0.51g (85%) が得られた：¹H NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ 7.87 (br s, 4H, Ar)、6.80-7.10 (m, 3H, Ar)、5.65 (dd, 1H, J₁=7Hz、J₂=9Hz)、3.73 (s, 3H, OCH₃)、3.72 (s, 3H, OCH₃)、3.55 (s, 3H, OCH₃)、3.30-3.67 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170.8、167.7、148.6、148.4、134.7、131.1、131.0、123.2、119.3、111.7、111.0、55.5、51.6、49.

9、35.6。C₂₀H₁₉NO₆に関する分析計算 理論値：C 65.03；H 5.18；N 3.79、実測値：C 64.94；H 5.29；N 3.86。HPLC 97%。

実施例90

N-ベンジル-(R)-α-メチルベンジルアミンに関して前述したと同様にして、ベンゾアルデヒド(3.94ml、38.8mmol)および(S)-α-メチルベンジルアミン(5.0ml、38.8mmol、96% (誤差可能性有))から、約5%のベンジルアルコールおよび(S)-α-メチルベンジルアミンで汚染されたオイルとしてN-ベンジル-(S)-α-メチルベンジルアミン[N-benzyl-(S)-α-methylbenzylamine] 7.88g (96%) を得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ 7.15-7.45 (m, 10H, Ar)、3.69 (q, 1H, J=6.5Hz)、3.48 (dd, 2H, J₁=13.6Hz、J₂=20.9Hz)、2.45 (br s, 1H, NH)

、1.26 (d, 3H, $J=6.5\text{ Hz}$, CH_3) ; ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 146.0、141.0、128.1、128.0、127.8、126.4、126.3、56.7、50.6、24.5。この混合物はそのまま次の反応に用いられた。

実施例91

(S)-3-(N-ベンジル-N-(R)- α -メチルベンジル)-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルに関して前述したと同様にして、ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M; 8.44mmol)、N-ベンジル-(S)- α -メチルベンジルアミン(1.78g、8.44mmol)、3-(3',4'-ジメトキシフェニル)-プロピオン-2-エナート(1.50g、6.75mmol)から、黄色オイルとして3.7gの粗生成物を得た。このオイルをフラッシュ

クロマトグラフィー(シリカゲル、エーテル/ヘキサン、20/80)によって精製して、無色オイルとして(R)-3-(N-ベンジル-N-(S)- α -メチルベンジルアミノ)-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl (R)-3-(N-benzyl-N-(S)- α -methylbenzylamino)-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate] 0.57g (20%)を得た： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ 6.80-7.50 (m, 13H, Ar)、4.15 (dd, 1H, $J_1=6\text{ Hz}$, $J_2=9\text{ Hz}$)、4.04 (q, 1H, $J=7\text{ Hz}$)、3.78 (s, 3H, OCH_3)、3.73 (s, 3H, OCH_3)、3.69 (s, 2H)、3.43 (s, 3H, OCH_3)、2.87 (dd, 1H, $J_1=6\text{ Hz}$, $J_2=15\text{ Hz}$)、2.67 (dd, 1H, $J_1=9\text{ Hz}$, $J_2=15\text{ Hz}$)、1.04 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_3) ; ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 171.6、148.4、147.8、144.7、141.5、133.6、128.1、128.0、127.8、127.5、126.7、126.4、119.6、111.9、111.2、58.2、56.4、55.4、55.3、51.1、49.7、35.6、17.1。

実施例92

上記の付加物の脱ベンジル化を、エス ジー ディビエス[S. G. Davies]とオー
イチハラ[O. Ichihara] (テトラヒドロシ アシメトリ 1991、2、18
3 [Tetrahedron Asymmetry 1991, 2, 183.]) の文献の手順に従って行なった。
メタノール (10 ml)、水 (1 ml) および酢酸 (0.25 ml) の混合物中
の (R)-3-(N-ベンジル-N-(S)-α-メチルベンジルアミノ)-3
-(3', 4'-ジメトキシフェニル) プロピオン酸メチル (0.57 g, 1.
3 mmol) の溶液を、木炭上の20%水酸化パラジウムの存在下で、室温にて
23時

間、パーティプシェーカー[Parr Type Shaker]にて水素 (59 psi) で処理し
た。混合物をセライト[Celite]で濾過した後、濃縮して、酢酸エステル塩として
の第1アミンが得られ、これを水10 mlに溶解し、HCl (4N) 0.32 ml
と共に攪拌し、白色固形物へと濃縮した。この固形物にエーテル10 mlを添
加し、混合物を30分間攪拌した。スラリーを濾過し、固形物を真空 (室温、
1 mm) にて乾燥し、白色粉末としての (R)-13-アミノ-3-(3', 4'
'-ジメトキシフェニル) プロピオン酸メチル塩酸塩 [methyl (R)-3-amino-3-(3'
, 4'-dimethoxyphenyl)propionate hydrochloride] 0.32 g (90%) を得
た：チラル HPLC (Chiral HPLC) (クラウンパック CR+ カラム [Crownp
ack CR+ column]) 92% (誤差可能性有)；¹H NMR (DMSO-d₆, 2
50 MHz) δ 8.61 (br s, 3H, NH₃)、6.90-7.30
(m, 3H, Ar)、4.53 (br s, 1H)、3.77 (s, 3H, OC
H₃)、3.75 (s, 3H, OCH₃)、3.57 (s, 3H, OCH₃)、3
.16 (dd, 1H, J₁=6 Hz、J₂=16 Hz)、2.98 (dd, 1H,
J₁=8 Hz、J₂=16 Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 169
.5、149.0、148.6、128.9、119.8、111.4、111
.2、55.6、55.4、51.7、50.7、38.4。C₁₂H₁₈NO₄C
l-0.48 H₂Oに関する分析計算 理論値：C 50.67；H 6.72
；N 4.92、実測値：C 50.66；H 6.54；N 4.81。

実施例93

3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルに関し上述したと同様にして、(3R)-3-アミノ-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル(0.25

g、0.91mmol)、炭酸ナトリウム(0.10g、0.91mmol)およびN-カルボエトキシフタルイミド(0.20g、0.91mmol)から、白色粉末として、(3R)-3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl (3R)-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionate] 0.29g (88%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 7.87 (br s, 4H, Ar)、6.80-7.10 (m, 3H, Ar)、5.64 (dd, 1H, J₁=7Hz、J₂=9Hz)、3.73 (s, 3H, OCH₃)、3.72 (s, 3H, OCH₃)、3.55 (s, 3H, OCH₃)、3.30-3.67 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170.8、167.6、148.6、148.4、134.7、131.1、131.0、123.2、119.2、111.7、111.0、55.5、51.6、49.9、35.6。C₂₀H₁₉NO₆・0.8H₂Oに関する分析計算 理論値：C 62.60；H 4.99；N 3.69、実測値：C 62.60；H 4.93；N 3.69。HPLC 99.9%。

実施例94

それぞれ活性イミド成分を50mgずつ含有する錠剤は、以下のように調製することができる：

組成(1000錠用)

活性イミド成分	50.0g
ラクトース	50.7g
小麦スターチ	7.5g
ポリエチレングリコール6000	5.0g
タルク	5.0g

ステアリン酸マグネシウム

1. 8 g

脱イオン水

適当十分量(q. s.)

固形成分群は、まず、0. 6 mmメッシュ幅の篩を通される。活性イミド成分、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび半分量のスターチが次いで混合される。もう半分のスターチは40 mlの水中に懸濁され、この懸濁液を水100 ml中のポリエチレングリコールの沸騰溶液に添加する。得られたペーストを上記粉状物質群に添加し、混合物を顆粒状にさすが、必要に応じて水を添加してもよい。この顆粒を一晩35℃にて乾燥し、1. 2 mmメッシュ幅の篩に通され、圧縮されて、両側が凹状とされた約6 mm直径の錠剤が形成される。

実施例95

それぞれ活性イミド成分を100 mgずつ含有する錠剤は、以下のように調製することができる：

組成（1000錠用）

活性イミド成分	100. 0 g
ラクトース	150. 7 g
小麦スターチ	47. 0 g
ステアリン酸マグネシウム	3. 0 g

全ての固形成分群は、まず、0. 6 mmメッシュ幅の篩を通される。活性イミド成分、ラクトース、ステアリン酸マグネシウムおよび半分量

のスターチが次いで混合される。もう半分のスターチは40 mlの水中に懸濁され、この懸濁液を沸騰水100 mlに添加する。得られたペーストを上記粉状物質群に添加し、混合物を顆粒状にするが、必要に応じて水を添加してもよい。この顆粒を一晩35℃にて乾燥し、1. 2 mmメッシュ幅の篩を通し、圧縮して、両側が凹状とされた約6 mm直径の錠剤を形成する。

実施例96

それぞれ活性イミド成分を75 mgずつ含有する咀嚼用錠剤(tablet for chewing)は、以下のように調製することができる：

組成（1000錠用）

活性イミド成分	75.0 g
マンニトール	230.0 g
ラクトース	150.0 g
タルク	21.0 g
グリシン	12.5 g
ステアリン酸	10.5 g
サッカリン	1.5 g
5%ゼラチン溶液	適当十分量

全ての固形成分群は、まず、0.25 mmメッシュ幅の篩を通される。マンニトールとラクトースを混合し、ゼラチン溶液の添加によって顆粒状にし、2 mmメッシュ幅の篩を通し、50℃で乾燥し、再度1.7 mmメッシュ幅の篩を通す。活性イミド成分、グリシンおよびサッカリンを注意深く混合し、マンニトール、ラクトース顆粒、ステアリン酸およびタルクを添加し、全体を十分に混合し、圧縮して、両側が凹状とされかつ上部側に割り溝を有する約10 mm直径の錠剤を形成する。

実施例97

それぞれ活性イミド成分を10 mgずつ含有する錠剤は、以下のように調製することができる：

組成(1000錠用)

活性イミド成分	10.0 g
ラクトース	328.5 g
コーンスターチ	17.5 g
ポリエチレングリコール6000	5.0 g
タルク	25.0 g
ステアリン酸マグネシウム	4.0 g
脱イオン水	適当十分量

固形成分群は、まず、0.6 mmメッシュ幅の篩を通される。次に、活性イミド成分、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび半分量のスター

チを十分混合する。もう半分のスターチを65mlの水中に懸濁して、この懸濁液を水260ml中のポリエチレングリコールの沸騰溶液に添加する。得られたペーストを上記粉状物質群に添加して、全体を混合して、顆粒状にするが、必要に応じて水を添加してもよい。この顆粒を一晩35℃にて乾燥し、1.2mmメッシュ幅の篩を通し、圧縮して、両側が凹状とされかつ上部側に割り溝を有する約10mm直径の錠剤を形成する。

実施例98

それぞれ活性イミド成分を100mgずつ含有するゼラチン乾燥充填カプセル(gelatin dry-filled capsule)は、以下のように調製することができる：

組成(1000カプセル用)

活性イミド成分	100.0g
微結晶セルロース	30.0g
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0g
ステアリン酸マグネシウム	8.0g

ラウリル硫酸ナトリウムを0.2mmメッシュ幅の篩を通して、活性イミド成分中へと添加し、この2成分を10分間十分に混合する。次に、微結晶セルロースを0.9mmメッシュ幅の篩を通して添加し、これら全部を再度10分間十分に混合する。最後に、ステアリン酸マグネシウムを0.8mm幅の篩を通して添加して、さらに3分間混合した後、混合物をサイズ0(伸長された)のゼラチン乾燥充填カプセル中にそれぞれ140mgずつ挿入した。

実施例99

0.2%注射ないし注入用溶液は、例えば、以下のように調製することができる：

活性イミド成分	5.0g
塩化ナトリウム	22.5g
リン酸緩衝液(pH7.4)	300.0g
脱ミネラル水	2500.0mlまで

活性イミド成分を1000mlの水に溶解し、マイクロフィルターで濾過する。

緩衝溶液を添加して、全量を水で2500mlとする。投与量の単位形態(dosage unit form)を調製するために、1.0または2.5ml毎の分量をガラスアンフル中に入れる（それぞれ2.0または5.0mgのイミドを含有する）。

【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1995年2月2日

【補正内容】

9、166.9、135.0、134.9、131.0、129.1、128.1、127.9、123.5、56.1。C₁₆H₁₁NO₄に関する分析計算 理論値：C 68.32；H 3.94；N 4.98、実測値：C 68.32；H 3.85；N 4.95。

(S)-フェニルグリシンからも同様にして、白色粉末として、(S)-2-フタルイミド-フェニル酢酸[(S)-2-phthalimido-phenylacetic acid]を得る：融点 180～184℃；¹H NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ 12.5 (br s, 1H)、7.95-7.85 (m, 4H)、7.55-7.28 (m, 5H)、6.04 (s, 1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 168.9、166.9、135.0、134.9、130.9、129.1、128.1、127.9、123.5、55.1。C₁₆H₁₁NO₄に関する分析計算 理論値：C 68.32；H 3.94；N 4.98、実測値：C 68.14；H 3.87；N 4.96。

実施例15

N-フタロイルフェニルグリシン (2.50g、8.89mmol) をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解した攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール (1.50g、9.25mmol) 及び4-N,N-ジメチルアミノピリジンの数個の結晶を加える。次に、この反応物を45分間50℃に加熱する。反応混合物を室温にまで冷却した後、1mlの濃縮水酸化アンモニウムをシリンジで加える。反応物を1時間攪拌した後、50mlの水で希釈し、部分的に濃縮することにより、大半のテトラヒドロフランを除去する。このようにして得られたスラリーを濾過し、固形物を大量の水で洗浄する。固形物を真空中 (60℃、<1mm) で乾燥することによって、灰色がかった白色粉末として、1.9g (76%) の2-フタルイミド-2-フェニルアセトアミド(2-phthalimido-2

-phenylacetamide)が得られる：融点 218～220℃；¹H NMR (DMS

O-d₆) δ 9.00-7.75 (m, 4H, Ar)、7.61 (br s, 1H, CONH₂)、7.55-7.20 (m, 6H, Ar, CONH₂)、5.82 (s, 1H, CHCO₂) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 168.2、167.1、135.6、134.5、131.4、129.4、127.9、127.7、123.1、56.3。

実施例16

100mlの水にβ-アラニン(4.45g、50.0mmol)及び炭酸ナトリウム(5.35g、50.0mmol)を溶かした攪拌混合物に、N-エトキシカルボニルフタルイミド(10.95g、50.0mmol)を添加する。

1. 5時間後、反応スラリーを濾過する。濾液を攪拌し、pHを4Nの塩酸で1~2に調節する。

を白色粉末として得る：融点 199~201℃ ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.00-7.8 (m, 4H, Ar)、7.70 (br s, 1H, CONH₂)、7.26 (br s, 1H, CONH₂)、4.16 (s, 2H, CH₂) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 167.8、167.5、134.4、131.7、123.1、39.9。C₁₁H₁₀N₂O₃に関する分析計算 理論値：C 60.55 ; H 4.62 ; N 12.84。実測値：C 60.49 ; H 4.59 ; N 12.82。

実施例19

当量の4-アミノ酪酸を利用する以外は実施例7の方法を繰り返して、白色粉末として4-フタルイミド酪酸(4-phthalimidobutyric acid) (収率67%)を得る：融点 108~111℃ ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H)、7.92-7.75 (m, 4H, Ar)、3.62 (t, J=6.8Hz, 2H)、2.29 (t, J=7.2Hz, 2H)、1.90-1.76 (m, 2H) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 173.8、167.9、134.2、131.6、122.9、36.8、30.9、23.3。

実施例20

当量の4-フタルイミド酪酸を利用する以外は実施例15の方法を繰り返して

、白色粉末として4-フタルイミドブチルアミド(4-phthalimidobutyramide) (収率23%)を得る：融点 159.5~161.5℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.0-7.7 (m, 4H, Ar)、3.58 (t, J=6.9 Hz, 2H)、2.09 (t, 2H)、1.92-1.70 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 173.3、167.9、134.2、131.6、122.9、37.1、32.3、23.9。

実施例21

N-カルボトキシフタルイミドと(S)-フェニルアラニンアミド塩酸塩を利用する以外は実施例18の方法を繰り返して、(S)-2-フタルイミド-3-フェニルプロピオンアミド[(S)-2-phthalimido-3-phenylpropionamide]を得、これはエタノールから白色結晶として再結晶化できる：融点 211~215℃；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 5H, Ph)、7.72、7.33 (2s, 2H)、7.2-7.0 (m, 4H, Ar)、4.92 (dd, 1H, J=12, 4.5 Hz)、3.52 (dd, 1H, J=4.3, 13.9)、3.35 (dd, 1H, J=12, 13.9)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 169.6、167.4、137.7、134.3、131.2、128.5、128.1、126.3、122.9、54.2、33.7。

実施例22

水50ml中のd, l-フェニルアラニン(4.17g、25.0mmol)と炭酸ナトリウム(2.78g、26.25mmol)の攪拌溶液に、N-カルボトキシフタルイミド(5.65g、25.0mmol)を加える。得られるスラリーを1.5時間攪拌した後、濾過する。攪拌濾液のpHを4Nの塩酸で1~2に調整する。20分後、得られたスラリーを再濾過し、固形物を水で洗浄する。固形物を真空で(60℃、<1mm)乾燥して5.44g(74%)の2-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸(2-phthalimido-3-phenylpropionic acid)を白色粉末として得る：融点 165~169℃；¹H NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ 12.5 (br s, 1H)、7.84 (s, 4

H)、7.23-7.06 (m, 5H)、5.13 (dd, 1H, $J=5.0$)、3.26-3.05 (m, 2H); ^{13}C NMR (250MHz, DMSO- d_6) δ 170.0、167.0、137.2、134.8、130.6、128.6、128.2、126.5、123.3、52.8、33.8。C₁₇H₁₃NO₄に関する分析計算 理論値: C 69.15; H 4.44; N 4.74。実測値: C 69.07; H 4.34; N 4.78。

実施例23

テトラヒドロフラン (25ml) 中の2-フタルイミド-3-フェニルプロピオン酸 (2.95g、10.0mmol) の攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール (1.62g、10.0mmol) と少量の結晶4-N,N-ジメチルアミノピリジンを加え、その後テトラヒドロフラン (15ml) を加える。反応混合物を室温で45分間攪拌した後、濃水酸化アンモニウム1mlを加える。10分後、反応混合物を水50mlで希釈し、得られるスラリーを部分的に濃縮してテトラヒドロフラン

を除き、濾過する。固形物を水で洗浄し、真空で (60℃、<1mm) 乾燥して2.46g (84%) の2-フタルイミド-3-フェニルプロピオンアミド (2-phthalimido-3-phenylpropionamide) を白色粉末として得る: 融点 224~226℃; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) δ 7.79 (s, 4H, Ar)、7.71 (br s, 1H, CONH₂)、7.32 (br s, 1H, CONH₂)、7.20-7.02 (m, 5H, Ar)、5.06-4.98 (m, 1H)、3.56-3.25 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) δ : 169.6、168.0、137.1、134.3、131.2、129.5、128.1、126.3、122.9、54.2、33.7。C₁₇H₁₄N₂O₃に関する分析計算 理論値: C 69.38; H 4.79; N 9.52。実測値: C 69.37; H 4.73; N 9.43。

実施例34

水40ml中の3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩[3-amino-3-(4-methoxyphenyl)-propionic acid methyl ester hydrochloride] (1.50g、6.1mmol)と炭酸ナトリウム(90.65g、6.1mmol)との攪拌溶液に、アセトニトリル12ml中のN-カルボエトキシフタルイミド(1.34g、6.1mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を部分的に濃縮し、この混合物を72時間攪拌した。得られるスラリーを濾過し、固形物を多量の水で洗浄した。固形物を真空(30℃、<1mm)で乾燥して1.70g(50%)の3-フタルイミド-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl 3-phthalimido-3-(4-methoxyphenyl)propionate]を白色粉末として得た：融点65~66℃¹ ¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 7.83-7.91 (m, 4H)、6.88-7.3 (m, 4H)、5-8.0 (dd, 1H, J=7.5, 2.5)、3.72 (s, 3H)、3.54 (s, 3H)、3.2-3.6 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170.7、167.5、158.7、134.6、131.0、130.5、128.3、123.2、113.9、55.0、51.5、49.4、35.4。C₁₉H₁₇NO₅に関する分析計算 理論値：C 67.25；H 5.05；N 4.13。実測値：C 66.96；H 5.00；N 4.11。

実施例35

水40ml中の3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩(1.00g、3.85mmol)と炭酸ナトリウム(0.41g、3.85mmol)との攪拌溶液に、アセトニトリル10ml中のN-カルボエトキシフタルイミド(0.84g、

3.85mmol)を加えた。TLCにより反応を1時間で完了した。反応混合物を部分的に濃縮しアセトニトリルを除いた。得られる混合物に0.5mlのEt₂Oを加え、混合物を室温で1時間攪拌した。得られるスラリーを濾過し、固形物を大量の水で洗浄した。固形物を一晩空気乾燥し、1.02g(75%)の3-フタルイミド-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチル[ethyl 3-

-phthalimido-3-(4-methoxyphenyl)propionate]を白色ゴムとして得た：融点 32°C ； ^1H NMR (DMSO- d_6 、250MHz) δ 7.86 (m, 4 H)、6.90-7.37 (m, 4 H)、5.66 (dd, 1 H, $J_1=7.5$, $J_2=2.5$)、4.00 (d, 2 H, $J=7.5$)、3.3-3.6 (m, 2 H)、1.04 (t, 3 H, $J=7.5\text{ Hz}$)； ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 170.1、167.5、158.7、134.7、131.0、130.5、128.3、123.2、113.

%)を淡緑色粉末として得た。粗生成物を合わせて酢酸エチル280mlから再結晶し、乾燥後、1.69g (55%)の3-(4'-メトキシフェニル)-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロパン酸[3-(4'-methoxyphenyl)-3-(1'-oxo-isoindoline)propanoic acid]を灰色がかった白色固体として得た： $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ に関する分析計算 理論値：C 69.44；H 5.50；N 4.50。実測値：C 69.33；H 5.45；N 4.49。

実施例45

3-(4'-メトキシフェニル)-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロパン酸を利用して実施例43の方法にしたがって、0.49g (82%)の粗生成物を得た。粗生成物を酢酸エチル40mlから再結晶し0.27g (45%)の3-(4'-メトキシフェニル)-3-(1'-オクソーイソインドリン)プロピオンアミド[3-(4'-methoxyphenyl)-3-(1'-oxo-isoindoline)propionamide]を白色針状物として得た： ^1H NMR (DMSO- d_6 、250MHz) 7.8-7.4 (m, 5 H)、7.29 (d, 2 H, $J=9\text{ Hz}$)、6.91 (d, 2 H, $J=9\text{ Hz}$)、5.78 (t, 1 H, $J=8\text{ Hz}$)、4.55 (d, 1 H, $J=17.5\text{ Hz}$)、4.11 (d, $J=17.5\text{ Hz}$, 1 H)、3.72 (s, 3 H)、3.05-2.75 (m, 2 H)； ^{13}C (DMSO- d_6) 171.2、166.8、158.4、141.6、132.2、131.8、131.2、128.1、127.8、123.3、122.7、113.8、55.0、51.0、46.1。 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3-0.38\text{H}_2\text{O}$ に関する分析計算 理論値：C 68.58；H 5.99；N 8.80。実測値：C

68.58; H 5.86; N 8.80。

実施例46

3-アミノ-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロパン酸を利用し、次のことを除いて、実施例38の方法にしたがった。反応混合物(溶液)を濃縮して濃厚オイル状物を得て酢酸エチル10mlで希釈した。得られるスラリーを濾過し、固形物を酢酸エチルで洗浄し、真空(>1mm、60℃)で乾燥して2.77g(81%)の3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-3-(1'-oxoisoindoline)propanoic acid[3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)-3-(1'-oxoisoindoline)propanoic acid]を白色粉末として得た：融点146.5~148.5℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 12.34 (br s, 1H, CO₂H)、7.8-7.4 (m, 4H)、7.1-6.8 (m, 3H)、5.85-5.65 (m, 1H)、4.51 (d, 1H, J=18Hz)、4.13 (d, 1H, J=18Hz)、3.75 (s, 3H)、3.73 (s, 3H)、3.3-3.0 (m, 2H)；¹³C (DMSO-d₆) 171.8、166.7、148.7、148.3、141.6、132.1、131.6、131.3、127.8、

約3に調節した。得られたスラリーを一晩攪拌した後、濾過し、固形物を多量の水で洗浄した。固形物を真空中(60℃、<1mm)で乾燥し、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(4'-プロポキシフェニル)-プロピオン酸[3-phthalimido-3-(4'-propoxyphenyl)propionic acid] 3.64g(75%)を得た：融点 142.5~143.6℃、¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 12.43 (br s, 1H)、7.80-7.95 (m, 4H)、7.34 (d, 2H, J=9Hz)、6.89 (d, 2H, J=9Hz)、5.63 (オーバーラップ dd, 1H)、3.88 (t, 2H, J=7Hz)、3.45 (dd, 1H, J₁=9Hz, J₂=16.5Hz)、3.30 (dd, 1H, J₁=7Hz, J₂=16.5Hz)、1.60-1.85 (m, 2H)、0.95 (t, 3H, J=7Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 17

1. 8、167. 6、158. 6、134. 7、131. 1、130. 8、12
 8. 3、123. 2、114. 4、68. 9、49. 7、36. 0、22. 0、
 10. 3； $C_{20}H_{19}NO_5$ に関する分析計算 理論値：C 67. 98；H 5
 . 42；N 3. 96、実測値：C 67. 90；H 5. 40；N 4. 00
 。

実施例51

窒素雰囲気下において、テトラヒドロフラン25ml中の3-フタルイミド-
 3'-(4-プロポキシフェニル)プロピオン酸(1. 41g、4. 0mmol)
 の攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール(0. 68g、4. 2mmol)を添
 加した後、触媒量のジメチルアミノピリジンを添加した。混合物を室温で45分
 間攪拌した。その後、該反応混合物に、濃縮水酸化アンモニウム(0. 29ml
 、4. 4mmol)を添加して、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次に、
 該混合物を水10mlで希釈し、テトラヒドロフランを真空中で除去した。得ら
 れたスラ

リーを濾過し、固形物を多量の水で洗浄した。固形物を真空中(60℃、<1m
 m)で乾燥して、粗生成物1. 2gを得た。該粗生成物を酢酸エチル200ml
 に溶解し、3時間攪拌した後、80ml容量まで濃縮することにより精製した。
 得られたスラリーを濾過して、固形物を酢酸エチルで洗浄した(2×20ml)
 。固形物を自然乾燥して、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(4'-プロ
 ポキシフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4'-propoxyphenyl)pr
 opionamide]0. 513g(36%)を得た：融点 109. 5~110. 4℃
 ； 1H NMR(DMSO- d_6 、250MHz) δ 7. 85(b r s, 4
 H)、7. 55(b r s, 1H)、7. 33(d, 2H, $J=8Hz$)、6
 75-7. 00(m, 3H)、5. 69(t, 1H, $J=8Hz$)、3. 88(
 t, 2

H, $J=6Hz$)、3. 10-3. 30(m, 2H)、1. 60-1. 80(m
 , 2H)、0. 95(t, 3H, $J=7Hz$)； ^{13}C NMR(DMSO- d_6

) δ 171.2、167.7、158.0、134.5、131.23、131.19、128.4、123.1、114.3、68.9、49.9、36.9、22.0、20.4、10.4; $C_{20}N_2O_4 \cdot 0.37H_2O$ に関する分析計算 理論値: C 66.90; H 5.61; N 7.80、実測値: C 66.90; H 5.52; N 7.75。

実施例52

窒素雰囲気下、0℃で攪拌エタノール40mlに、ゆっくりと塩化チオニル(3.3ml、45mmol)を添加し、次いで、3-アミノ-3-(3'-ピリジル)プロピオン酸(2.65g、15mmol)を添加した。反応混合物を室温まで徐々に温めた後、3時間還流した。還流してから2時間後、全ての固形物が溶解した。反応混合物を室温まで冷却し、一晚攪拌した。スラリーを濾過して、固形物を多量のエタノールで洗浄した。固形物を真空中(60℃、<1mm)で乾燥し、白色粉末として、3-アミノ-3-(3'-ピリジル)-プロピオン酸エチル塩酸塩[ethyl 3-amino(3'-pyridyl)-propionate hydrochloride] 3.17g (79%)を得た: 1H NMR (DMSO- d_6 、250MHz) δ 9.32 (br s, 3H)、9.21 (br s, 1H)、8.87-8.95 (m, 2H)、8.09-8.14 (m, 1H)、4.93 (br s, 1H)、3.90-4.15 (m, 2H)、3.20-3.38 (m, 2H)、1.11 (t, 3H, $J=7Hz$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 168.8、144.5、142.8、142.6、136.2、126.7、60.7、47.9、37.2、13.9。

実施例53

3-フタルイミド-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルに関して実施例35で用いた製法に従って、3-アミノ-3-(3'-ピリジル)-プロピオン酸エチル塩酸塩から、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(3'-ピリジル)プロピオン酸エチル[ethyl 3-phthalimido-3-(3'-pyridyl)propionate] (0.43g、71%)を調製、単離した: 融点 72.3~72.8℃; 1H NMR (DMSO- d_6 、250MHz) δ 8.45-8.70 (

m, 2H)、7.80-8.00 (m, 5H)、7.35-7.45 (m, 1H)、5.78 (dd, 1H, $J_1=6.5\text{ Hz}$, $J_2=9.5\text{ Hz}$)、4.01 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$)、3.62 (dd, 1H, $J_1=6.5\text{ Hz}$, $J_2=16.4\text{ Hz}$)、3.41 (dd, 1H, $J_1=9.5\text{ Hz}$, $J_2=16.4\text{ Hz}$)、1.05 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 169.9、167.5、148.96、148.4、134.9、134.7、134.0、131.0、12

1H, $J_1=6\text{ Hz}$, $J_2=9\text{ Hz}$)、3.90-4.10 (m, 2H)、3.77 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、3.19 (dd, 1H, $J_1=6\text{ Hz}$, $J_2=16\text{ Hz}$)、2.98 (dd, 1H, $J_1=9\text{ Hz}$, $J_2=16\text{ Hz}$)、1.10 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 169.1、149.0、148.6、128.9、120.1、111.4、60.4、55.6、55.5、50.9、38.7、13.9。

実施例 57

3-アミノ-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸エチルを用いて実施例35の製法に従った。反応混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル20mlに溶解し、水で洗浄した(3×20ml)。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、黄色オイルとして、3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸エチル[ethyl 3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionate] 0.31g (40%)を得た : ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) δ 7.80-7.95 (m, 4H)、7.04 (s, 1H)、6.85-6.98 (m, 2H)、5.65 (dd, 1H, $J_1=6\text{ Hz}$, $J_2=10\text{ Hz}$)、4.00 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$)、3.74 (s, 3H)、3.73 (s, 3H)、3.60 (dd, 1H, $J_1=10\text{ Hz}$, $J_2=16\text{ Hz}$)、3.32 (dd, 1H, $J_1=6\text{ Hz}$, $J_2=16\text{ Hz}$)、1.05 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 170.2、167.5、148.58、148.54、134.7、131.1、130.9、123.2、119.2、111.6、111.0、60.1、5

5. 5、50. 0、35. 9、13. 9； $C_{21}H_{21}NO_6$ に関する分析計算 理論値：C 65. 79；H 5. 52；N 3. 65、実測値：C 65. 13；

H 5. 73；N 3. 61。

実施例58

3-フタルイミド-3-(3, 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸およびアミルアミン(1. 0当量)を用いて実施例51の製法に従い、粗生成物2. 05g(84%)を得た。該粗生成物を酢酸エチル150mlに溶解した後、エーテル50mlを添加し、混合物を1時間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、固形物を真空中で乾燥して、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸アミルアミド[3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionic amylamide] 1. 287g(50%収量)を得た：融点 140. 5~142. 1℃； 1H NMR(DMSO- d_6 、250MHz) δ 8. 05(t, 1H, $J=5$ Hz)、7. 85(m, 4H)、7. 03(br s, 1H)、6. 90(m, 3H)、5. 68(t, 1H, $J=8$ Hz)、3. 73(s, 3H)、3. 71(s, 3H)、3. 19(d, 2H, $J=8$ Hz)、

$C_{21}H_{22}N_2O_5$ に関する分析計算 理論値：C 65. 96；H 5. 80；N 7. 33、実測値：C 65. 85；H 5. 84；N 7. 24。

実施例61

3-アミノ-3-(4'-エトキシフェニル)プロピオン酸を用いて実施例50の製法に従って、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(4'-エトキシフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(4'-ethoxyphenyl)propionic acid] (2. 52g、74%)を単離した：融点 169. 2~171. 1℃； 1H NMR(DMSO- d_6 、250MHz) δ 7. 75-8. 00(m, 4H)、7. 34(d, 2H, $J=8. 7$ Hz)、6. 89(d, 2H, $J=8. 7$ Hz)、5. 64(オーバーラップ dd, 1H)、3. 98(q, 2H, $J=$

7 Hz)、3.48 (dd, 1H, $J_1=9$ Hz, $J_2=16.5$ Hz)、3.26 (dd, 1H, $J_1=7$ Hz, $J_2=16.5$ Hz)、1.30 (t, 3H, $J=7$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171.8、167.7、158.0、134.7、131.1、130.8、128.4、123.2、114.4、63.0、49.7、36.1、14.6; $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ に関する分析計算 理論値: C 67.25; H 5.05; N 4.13、実測値: C 67.05; H 4.93; N 4.17。

実施例62

3-フタルイミド-3' (4-エトキシフェニル) プロピオン酸を用いて実施例51の製法に従い、粗生成物1.3g (88%)を得た。酢酸エチルからの粗生成物の再結晶化によって、白色粉末として、3-フタルイミド-3-(4'-エトキシフェニル) プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4'-ethoxyphenyl)propionamide] 0.28g (20%) が得られた: 融点 190.6~191.2°C; ^1H NMR (DMSO

- d_6 、250MHz) δ 7.75-7.95 (m, 4H)、7.54 (br s, 1H)、7.33 (d, 2H, $J=8.6$ Hz)、6.75-6.98 (m, 3H)、5.69 (t, 1H, $J=8$ Hz)、3.98 (q, 2H, $J=7$ Hz)、3.19 (d, 2H, $J=8$ Hz)、1.30 (t, 3H, $J=7$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 、250MHz) δ 167.6、154.1、154.2、130.9、127.6、124.7、119.5、110.6、59.4、46.3、33.3、11.0; $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.37\text{H}_2\text{O}$ に関する分析計算 理論値: C 66.14; H 5.26; N 8.12、実測値: C 66.14; H 5.26; N 7.81。

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171.6、165.9、165.7、158.8、151.5、135.6、132.4、130.3、129.8、128.5、124.7、118.0、113.9、55.0、50.2、35.8。 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 1/3\text{EtOAc}$ に関する分析計算 理論値: C 5

8.09; H 4.20; N 7.01、実測値: C 57.89; H 4.29; N 6.83。

実施例69

3-アミノ-3-(2'-ナフチル)プロピオン酸およびN-カルボエトキシフタルイミドを用いて実施例48の製法に従い、灰色がかった白色の粉末として、粗生成物1.43g(83%)を得た。該粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、4-4.5%メタノール/塩化メチレン)によって精製し、白色の泡沫として、生成物1.11gを得た。該泡沫は、エタノール15mlでスラリー化され、エタノールおよび塩化メチレンで汚染された白色粉末として、3-フタルイミド-3-(2'-ナフチル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(2'-naphthyl)propionic acid] 1.03gを得た: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.56 (br s, 1H)、8.1-7.75 (m, 8H)、7.7-7.45 (m, 3H)、5.89 (m, 1H)、3.62 (dd, 1H, $J=16.6, 9\text{ Hz}$)、3.46 (dd, $J=16.6, 6.8\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171.8、167.7、136.3、134.6、132.6、132.2、131.1、128.3、127.9、127.3、126.3、126.2、125.6、125.1、123.2、50.2、35.8。

実施例70

3-フタルイミド-3-(2'-ナフチル)プロピオン酸メチルおよびカルボニルジイミダゾールドを用いて実施例39の製法に従い、白色

粉末として、粗生成物を得た。3-フタルイミド-3-(2'-ナフチル)プロピオンアミドを酢酸エチル40mlから再結晶化し、微細な白色のプリズムとして、生成物0.259g(35%)を得た: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.15-7.75 (m, 8H, Ar)、7.75-7.4 (m, 4H, Ar および CONH)、6.94 (br s, 1H, CONH)、5.93 (オーバーラップ dd, 1H, CHN)、3.55-3.15 (m, 2H, CH, CO); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171.2、167.7、136.7

、134.5、132.6、132.2、131.2、128.1、127.8、127.3、126.3、126.1、125.5、125.2、123.1、50.4、36.7。C₂₁H₁₆N₂O₃に関する分析計算 理論値：C 73.24；H 4.68；N 8.13、実測値：C 73.07；H 4.61；N 7.91。

実施例74

水100mlおよびアセトニトリル100mlの混合物（混合物は緩やかに温められて固形物が溶解され、溶解しない少量の褐色固形物を濾過によって除去した）中の3-アミノ-3-(4'-ブトキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオン酸（1.31g、4.98mmol）および炭酸ナトリウム（0.554g、5.23mmol）の攪拌溶液に、N-カルボエトキシフタルイミド（1.09g、4.98mmol）を添加した。混合物を1時間攪拌した後、真空中で部分的に濃縮して、アセトニトリルを除去した。pHを4Nの塩酸で0～1に調節した。オイルが形成され、エーテルを3ml添加し、混合物を一晩攪拌した。このオイルは固化せず、塩化メチレン中に抽出された。有機相を（硫酸ナトリウムで）乾燥し、黄色オイル状物に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、5/95 メタノール/塩化メチレン）によって精製し、徐々に晶出して、未同定の不純物を含む3-フタルイミド-3-(4'-ブトキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオン酸[3-phthalimido-3-(4'-butoxy-3'-methoxyphenyl)propionic acid] 1.02gを得た：¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.95-7.8 (m, 4H, Ar)、7.03 (s, 1H)、6.9 (m, 2H)、5.61 (dd, 1H, J=9, 6.7Hz)、3.91 (t, 2H, J=6.4Hz)、3.74 (s, 3H)、3.47 (dd, 1H, J=16.5, 6.7Hz)、3.27 (dd, 1H, J=16.5, 6.7Hz)、1.75-1.55 (m, 2H)、1.5-1.3 (m, 2H)、0.91 (t, 3H, J=7.3Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.8、167.7、148.8、147.8、134.6、131.3、131.1、123.2、119.3、112.9、111.4、67.8、55.5、50.1、3

0.8、18.7、13.

6。

実施例75

3-フタロイミド-3-(4'-ブトキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオン酸およびカルボニルジイミダーゾールを用いて実施例70の製法に従い、ペールイエロー色の粉末として、粗生成物0.742g(74%)を得た。粗生成物を酢酸エチル(16ml)から再結晶化し、微細なふわふわした白色針状晶として、3-フタロイミド-3-(4'-ブトキシ-3'-メトキシフェニル)プロピオンアミド[3-phthalimido-3-(4'-butoxy-3'-methoxyphenyl)propionamide]0.517(52%)を得た：HPLC 99.1%；¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.95-7.75(m, 4H, Ar)、7.54(br s, 1H, CONH)、7.04(s, 1H, Ar)、7.0-6.75(m, 2H)、6.86(br s, 1H, CONH)、5.67(t, 1H, J=8Hz)、3.90(t, 2H, J=6Hz)、3.73(s, 3

H)、3.20(d, 1H, J=8Hz, CH₂CO)、1.8-1.55(m, 2H)、1.5-1.3(m, 2H)、0.91(t, 3H, J=7Hz)；¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 171.2、167.6、148.8、147.7、134.5、131.6、131.2、123.0、119.4、112.8、111.4、67.8、55.5、50.3、36.9、30.7、18.6、13.6。

実施例76

窒素雰囲気下における酢酸20ml中の無水テトラクロロフタル酸(2.85g、10.0mmol)とフェニルグリシン(10.0mmol)の攪拌混合物を還流下4時間加熱した。反応溶液を攪拌しながら室温まで冷却した。得られたスラリーを濾過し、そして固形物を乾燥して、白色粉末として、2-(3,4,5,6-テトラクロロフタリイミド)-2-フェニル酢酸[2-(3,4,5,6-tetrachlorophthalimido)-2-phenylacetic acid]3.58g(85%)を得た：¹H

NMR (DMSO- d_6) δ 7.55-7.25 (m, 5H, Ph)、6.06 (s, 1H, CH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 168.4、162.5、138.8、134.2、129.4、128.6、128.1、128.1、127.6、55.7。C₁₆H₇N₁O₄C₁₄に関する分析計算 理論値：C 45.68；H 1.68；N 3.34、実測値：C 45.78；H 1.61；N 3.29。

実施例77

窒素雰囲気下において、酢酸20ml中の無水4,5-ジクロロフタル酸(2.17g、10.0mmol)とD,L-フェニルグリシン(アルドリッチ[Aldrich]、95%)(1.59g、10.0mmol)の混合物を6時間還流した。反応混合物を冷却した。スラリーを濾過し、固形物を乾燥して、白色粉末として、2-(4',5'-ジクロロフタ

ルイミド)-2-フェニル酢酸[2-(4',5'-dichlorophthalimido)-2-phenylacetic acid] 2.86g (82%)を得た：融点 228~232℃； ^1H NMR (DMSO- d_6 、250MHz) δ 8.25 (s, 8H)、7.52-7.30 (m, 5H)、6.04 (s, 1H)； ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 168.7、165.2、138.0、134.6、130.9、129.3、128.1、128.1、125.8、55.5。C₁₆H₉N₁O₄C₁₂に関する分析計算 理論値：C 54.88；H 2.59；N 4.00、実測値：C 54.93；H 2.54；N 3.95。

実施例78

窒素雰囲気下において、酢酸20ml中の無水3-ニトロフタル酸(1.93g、10.0mmol)とD,L-フェニルグリシン(アルドリッチ、95%)(1.59g、10.0mmol)のスラリーを5時間還流した。この反応物を冷却し、スラリーを濾過し、そして固形物を乾燥して、白色粉末として、2-フェニル-2-(3'-ニトロフタルイミド)酢酸[2-phenyl-2-(3'-nitrophthalimido)acetic acid] 2.32g (72%)を得た：融点 213~229℃； ^1H

NMR (DMSO- d_6 、250MHz) δ 8.40-8.02 (m, 3H)、7.55-7.26 (m, 5H)、6.08 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 168.6、165.1、162.4、144.5、136.8、134.4、132.8、129.4、129.0、128.1、128.1、127.5、122.5、55.6。C₁₆H₁₀N₂O₄に関する分析計算 理論値：C 65.31; H 3.43; N 9.52、実測値：C 58.89; H 3.11; N 8.52。

実施例79

窒素雰囲気下において、酢酸15ml中の無水3-ニトロフタル酸(1.54g、8.0mmol)と3-アミノ-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオン酸(1.56g、8.0mmol)の混合物を、3.5時間還流した。この反応物を冷却し、溶液を部分的に濃縮した。そしてスラリーを濾過し、固形物を乾燥して、白色粉末として、3-(4'-メトキシフェニル)-3-(3'-ニトロフタルイミド)プロピオン酸[3-(4'-methoxyphenyl)-3-(3'-nitrophthalimido)acetic acid]2.34g(79%)を得た：融点 178~180℃; ^1H NMR (DMSO- d_6 、250Hz) δ 8.07-8.02 (m,

3H)、7.38 (d, 2H, J=8.7)、6.90 (d, 2H, J=8.7)、5.68-5.07 (m, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.48-3.22 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 171.6、165.7、163.0、158.8、144.4、136.4、133.0、130.2、128.6、128.5、127.0、122.4、113.9、55.1、50.0、35.8。C₁₈H₁₄N₂O₇に関する分析計算 理論値：C 58.38; H 3.81; N 7.56、実測値：C 58.18; H 3.79; N 7.36。

実施例80

窒素雰囲気下において、酢酸10ml中の無水4,5-ジクロロフタル酸(0.91g、4.19mmol)と3-アミノ-3-(4'-メトキシ)フェニルプロピオン酸の混合物を、6時間攪拌した。この反応物を冷却し、溶媒の一部を除去した。そしてスラリーを濾過し、固形物を乾燥して、白色粉末として、3-

(4', 5'-ジクロロフタルイミド)-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオン酸[3-(4',5'-dichlorophthalimido)-3-(4'-methoxyphenyl)propionic acid] 1.20 g (6

1%)を得た：融点 182~185℃；¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ 8.19 (s, 2H)、7.34 (d, 2H, J=8.7)、6.90 (d, 2H, J=8.7)、5.61 (t, 1H, J=7.8)、3.72 (s, 3H)、3.50-3.20 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.6、165.8、158.8、137.6、131.0、130.4、128.4、125.4、113.9、55.1、50.0、35.8。C₁₈H₁₄N₂O₇に関する分析計算 理論値：C 58.38；H 3.81；N 7.56、実測値：C 58.18；H 3.79；N 7.36。

実施例80

窒素雰囲気下において、酢酸10ml中の無水4,5-ジクロロフタル酸(0.91g、4.19mmol)と3-アミノ-3-(4'-メトキシ)フェニルプロピオン酸の混合物を、6時間攪拌した。この反応物を冷却し、溶媒の一部を除去した。そしてスラリーを濾過し、固形物を乾燥して、白色粉末として、3-(4',5'-ジクロロフタルイミド)-3-(4'-メトキシフェニル)プロピオン酸[3-(4',5'-dichlorophthalimido)-3-(4'-methoxyphenyl)propionic acid] 1.20 g (61%)を得た：融点 182~185℃；¹H NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ 8.19 (s, 2H)、7.34 (d, 2H, J=8.7)、6.90 (d, 2H, J=8.7)、5.61 (t, 1H, J=7.8)、3.72 (s, 3H)、3.50-3.20 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.6、165.8、158.8、137.6、131.0、130.4、128.4、125.4、113.9、55.1、50.0、35.8。C₁₈H₁₄N₂O₇に関する分析計算 理論値：中断。

実施例81

窒素雰囲気下における、テトラヒドロフラン10ml中の3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸(0.86g、2.41mmol)とカルボニルジイミダゾール(0.43g、2.65mmol)の混合物(極微量の4-ジメチルアミノピリジンを含む)を、室温にて30分間攪拌し、次いで、3-ピリジルカルビノール0.23ml(2.41mmol)を上記溶液に添加した。1時間後、反応混合物を濃縮しオイル状物を得た。このオイルを酢酸エチル25mlに溶解し、そして該混合物を水で抽出した(3×25ml)。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することによって、淡黄色の粗生成物を得た。次に、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、メタノール/CH₂Cl₂、0~2%(v/v))によって精製し、淡黄色の泡沫として3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)-プロピオン酸3-ピリジンメチル[3-pyridinemethyl 3-phthalimido-3-(3',4'-dimethoxy)-propionate]0.54g(50%)を得た：¹H NMR(DMSO-d₆、250MHz) δ 8.40-8.5(m, 2H)、7.84(s, 4H, Ar)、7.5-7.6(m, 1H)、7.2-7.3(m, 1H)、6.7-7.1(m, 3H, Ar)、5.65(dd, 1H, J₁=6Hz, J₂=9.6Hz)、5.09(s, 2H)、3.74(s, 6H)、3.4-3.7(m, 2H)；¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 170.1、167.6、149.2、148.6、148.4、135.7、134.7、131.4、131.0、130.8、123.3、123.2、119.3、111.7、111.0、63.4、55.5、55.4、49.9、35.9。C₂₅H₂₂N₂O₆に関する分析計算 理論値：C 67.26；H 4.97；N 6.27、実測値：C 67.06；H 4.99；N 6.20。

実施例82

テトラヒドロフラン10ml中の3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸(0.60g、1.69mmol)、カルボニルジイミダゾール(0.28g、1.77mmol)および極微量の4-ジメチルアミノピリジンの混合物を、窒素雰囲気下室温にて30分間攪拌した。この反応

混合物に、3-アミノメチルピリジン (0.18 ml、1.77 mmol) を添加した。反応混合物を20分間攪拌し、次いで水10 ml を添加し、テトラヒドロフランを減圧下で除去した。得られたスラリーを濾過し、固形物を水で洗浄し、真空 (60℃、<1 mm) にて乾燥され、白色粉末としてN-3-メチルピリジル 3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル)-プロピオンアミド [N-3-methylpyridyl 3-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionamide] 0.57 g (76%) を得た：融点 171.2~172.4℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250 MHz) δ 8.69 (t, 1H, J=6 Hz)、8.36 (m, 2H)、7.85 (s, 4H, Ar)、6.8-7.4 (m, 5H)、5.71 (t, 1H, J=8 Hz)、4.22 (d, 2H, J=5.2 Hz)、3.73 (s, 3H)、3.71 (s, 3H)、3.31 (d, 2H, J=8 Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 169.4、167.7、148.5、148.3、147.9、134.7、134.6、134.5、131.4、131.2、123.1、119.5、111.6、111.2、55.5、55.4、50.6、39.6、37.4。C₂₅H₂₃N₃O₅ に関する分析計算 理論値：C 67.41；H 5.20；N 9.43、実測値：C 67.35；H 5.14；N 9.34。

実施例 83

窒素雰囲気下で室温にて、テトラヒドロフラン20 ml 中の3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジクロロフェニル)プロピオン酸 (1.10 g、3.02 mmol) の攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール (0.51 g、3.17 mmol) および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを添加した。この混合物を45分間攪拌し、次いで濃縮水酸化アンモニウム (0.21 ml、3.2 mmol) を添加した。反応混合物を10分間攪拌した後、減圧下にてテトラヒドロフランを除去した。得られた混合物に水20 ml を添加すると、淡黄色のオイルが形成された。この混合物に、エーテル3 ml を添加し、混合物を室温にて1時間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、固形物を水で洗浄し、空気乾燥して、白色固体として粗生成物0.73 g を得た。

実施例85

CH₃CN/H₂O (1/1) 40ml中の3-アミノ-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル塩酸塩(1.38g、5.00mmol)、炭酸ナトリウム(0.53g、5.00mmol)およびN-カルボエトキシフタルイミド(1.10g、5.0mmol)の混合物を、室温にて1時間攪拌した。次に、この反応溶液を減圧下で部分的に濃縮し、アセトニトリルを除去した。これにより、水中に白色ゴムを得た。次に、この混合物にエーテル5mlを添加し、混合物を2時間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、固形物を多量の水で洗浄し、さらに一晩空気乾燥して、白色固形物として1.69g(92%)の3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl 3-phthalimido-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate]を得た：融点 114~116℃；¹H NMR (DMSO-d₆、250MHz) δ 7.80-7.95 (m, 4H, Ar)、6.80-7.10 (m, 3H, Ar)、5.65 (dd, 1H, J₁=7Hz、J₂=9Hz)、3.74 (s, 3H, OCH₃)、3.72 (s, 3H, OCH₃)、3.55 (s, 3H, OCH₃)、3.30-3.67 (m, 2H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170.8、167.6、148.6、148.4、134.7、131.1、131.0、123.2、119.3、111.7、111.0、55.5、51.6、49.9、35.6。C₂₀H₁₉NO₆に関する分析計算 理論値：C 65.37；H 5.18；N 3.79、実測値：C 65.17；H 5.14；N 3.75。HPLC 99%。

実施例86

窒素雰囲気下室温において、無水エタノール10ml中のベンゾアルデヒド(1.58ml、15.5mmol)の攪拌溶液に、(R)-α-メチルベンジルアミン[(R)-α-methylbenzylamine] (2.0ml、15.51mmol、99% (誤差可能性有))を添加した。反応混合物を3時間攪拌した。次いで、反応溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、エタノールで60ml容量に希釈した。エタノール洗浄したラニーニッケル[Raney-Ni] (約1.5g)を添加し、得られた懸濁

液をパーティプシェーカー[Parr Type Shaker]中で58 psiのH₂で処理した。一日後、ラニーニッケル(約1 g)およびエタノール30 mlをさらに添加し、水添分解が3日間続けられた。反応混合物をセライト[Celite]で濾過して触媒を除去し、濃縮し、約5%のベンジルアルコールおよび(R)- α -メチルベンジルアミンで汚染されたペイルイエローのオイルとしてN-ベンジル (R)- α -メチルベンジルアミン[N-benzyl (R)- α -methylbenzylamine] 3.11 g (95%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ 7.1-7.5 (m, 10H, Ar)、3.68 (q, 1H, J=6.6 Hz)、3.48 (dd, 2H, J₁=13.6 Hz, J₂=20.5 Hz)、1.26 (d, 3H, J=6.6 Hz, CH₃)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 146.1、141.0、128.2、128.0、127.8、126.5、126.4、56.7、50.6、24.5。この混合物はそのまま次の反応に用いられた。

実施例87

窒素雰囲気下0℃において、テトラヒドロフラン50 ml中のN-ベンジル (R)- α -メチルベンジルアミン(1.9 g、9.0 mmol)の攪拌溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6 M；9.0

mmol)を添加した。得られた赤色溶液を0℃で15分間攪拌し、次いで-78℃まで冷却した。次に、この反応混合物に、テトラヒドロフラン20 ml中のメチル trans-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)-プロピオン-2-エナート[methyl trans-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)-propion-2-enate](1.33 g、6.0 mmol)を滴下的に添加し、混合物を-78℃にて15分間攪拌して、黄色溶液を得た。次いで、反応は、飽和塩化アンモニウム(20 ml)の添加によってクエンチされた。混合物を室温まで温め、飽和塩化ナトリウム(水溶液)40 ml中へと注いだ。混合物をエーテルで抽出し(2×60 ml)、合せられた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、黄色オイルとして3.35 gの粗生成物を得た。

48.7、129.0、120.0、111.5、111.4、55.7、55.5、51.7、50.8、38.6。C₁₂H₁₈NO₄Cl-O.48H₂Oに関する分析計算 理論値：C 50.67；H 6.72；N 4.92、実測値：C 50.67；H 6.46；N 4.83。

実施例89

3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルに関し上述したのと同様にして、(S)-3-アミノ-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル(0.45g、1.63mmol)、炭酸ナトリウム(0.17g、1.63mmol)およびN-カルボエトキシフタルイミド(0.36g、1.63mmol)から、白色粉末として、(S)-3-フタルイミド-3-(3',4'-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチル[methyl (S)-3-phthalimido-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)propionate]0.51g(85%)が得られた：¹H NMR(DMSO-d₆、250MHz) δ 7.87(b r s, 4H, Ar)、6.80-7.10(m, 3H, Ar)、5.65(dd, 1H, J₁=7Hz、J₂=9Hz)、3.73(s, 3H, OCH₃)、3.72(s, 3H, OCH₃)、3.55(s, 3H, OCH₃)、3.30-3.67(m, 2H)；¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 170.8、167.7、148.6、148.4、134.7、131.1、131.0、123.2、119.3、111.7、111.0、55.5、51.6、49.9、35.6。C₂₀H₁₉NO₆に関する分析計算 理論値：C 65.03；H 5.18；N 3.79、実測値：C 64.94；H 5.29；N 3.86。HPLC 97%。

実施例90

N-ベンジル-(R)-α-メチルベンジルアミンに関して前述したと同様にして、ベンゾアルデヒド(3.94ml、38.8mmol)および(S)-α-メチルベンジルアミン(5.0ml、38.8mmol、96%(誤差可能性有))から、約5%のベンジルアルコールおよび(S)-α-メチルベンジルアミンで汚染されたオイルとしてN-ベンジル-(S)-α-メチルベンジルアミ

ン[N-benzyl-(S)- α -methylbenzylamine] 7.88 g (96%) を得た：¹H NMR (DMSO-d₆、250 MHz) δ 7.15–7.45 (m, 10H, Ar)、3.69 (q, 1H, J=6.5 Hz)、3.48 (dd, 2H, J₁=13.6 Hz, J₂=20.9 Hz)、2.45 (br s, 1H, NH)、1.26 (d, 3H, J=6.5 Hz, CH₃)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 146.0、141.0、128.1、128.0、127.8、126.4、126.3、56.7、50.6、24.5。この混合物はそのまま次の反応に用いられた。

チラル HPLC (Chiral HPLC) (クラウンパック CR+ カラム [Crownpack CR+ column]) 92% (誤差可能性有)；¹H NMR (DMSO-d₆、250 MHz) δ 8.61 (br s, 3H, NH₃)、6.90–7.30 (m, 3H, Ar)、4.53 (br s, 1H)、3.77 (s, 3H, OCH₃)、3.75 (s, 3H, OCH₃)、3.57 (s, 3H, OCH₃)、3.16 (dd, 1H, J₁=6 Hz、J₂=16 Hz)、2.98 (dd, 1H, J₁=8 Hz、J₂=16 Hz)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 169.5、149.0、148.6、128.9、119.8、111.4、111.2、55.6、55.4、51.7、50.7、38.4。C₁₂H₁₈NO₄Cl・0.48 H₂O に関する分析計算 理論値：C 50.67；H 6.72；N 4.92、実測値：C 50.66；H 6.54；N 4.81。

実施例 93

3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル) プロピオン酸メチルに関し上述したと同様にして、(3R)-3-アミノ-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル) プロピオン酸メチル (0.25 g、0.91 mmol)、炭酸ナトリウム (0.10 g、0.91 mmol) および N-カルボエトキシフタルイミド (0.20 g、0.91 mmol) から、白色粉末として、(3R)-3-フタルイミド-3-(3', 4'-ジメトキシフェニル) プロピオン酸メチル [methyl (3R)-phthalimido-3-(3', 4'-dimethoxyphenyl)propionate] 0.29 g (88%) を得た：¹H NMR (DMSO-d₆、250 MHz) δ

7.87 (br s, 4H, Ar)、6.80-7.10 (m, 3H, Ar)、
5.64 (dd, 1H, $J_1=7\text{ Hz}$ 、 $J_2=9\text{ Hz}$)、3.73 (s, 3H, OCH₃)、3.72 (s, 3H, OCH₃)、3.

55 (s, 3H, OCH₃)、3.30-3.67 (m, 2H) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170.8、167.6、148.6、148.4、134.7、131.1、131.0、123.2、119.2、111.7、111.0、55.5、51.6、49.9、35.6。C₂₀H₁₉NO₆・0.8H₂Oに関する分析計算 理論値：C 62.60；H 4.99；N 3.69、実測値：C 62.60；H 4.93；N 3.69。HPLC 99.9%。

実施例94

それぞれ活性成分を50mgずつ含有する錠剤は、以下のように調製することができる：

組成(1000錠用)

活性成分	50.0g
ラクトース	50.7g
小麦スターチ	7.5g
ポリエチレングリコール6000	5.0g
タルク	5.0g
ステアリン酸マグネシウム	1.8g
脱イオン水	適当十分量(q. s.)

固形成分群は、まず、0.6mmメッシュ幅の篩を通される。活性成分、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび半分量のスターチが次いで混合される。もう半分のスターチは40mlの水中に懸濁され、この懸濁液を水100ml中のポリエチレングリコールの沸騰溶液に添加する。得られたペーストを上記粉状物質群に添加し、混合物を顆粒状にさすが、必要に応じて水を添加してもよい。この顆粒を一晩35℃にて乾燥し、1.2mmメッシュ幅の篩に通さ

れ、圧縮されて、両側が凹状とされた約6mm直径の錠剤が形成される。

実施例95

それぞれ活性成分を100mgずつ含有する錠剤は、以下のように調製することができる：

組成（1000錠用）

活性成分	100.0g
ラクトース	150.7g
小麦スターチ	47.0g
ステアリン酸マグネシウム	3.0g

全ての固形成分群は、まず、0.6mmメッシュ幅の篩を通される。活性成分、ラクトース、ステアリン酸マグネシウムおよび半分量のスターチが次いで混合される。もう半分のスターチは40mlの水中に懸濁され、この懸濁液を沸騰水100mlに添加する。得られたペーストを上記粉状物質群に添加し、混合物を顆粒状にするが、必要に応じて水を添加してもよい。この顆粒を一晩35℃にて乾燥し、1.2mmメッシュ幅の篩を通し、圧縮して、両側が凹状とされた約6mm直径の錠剤を形成する。

実施例96

それぞれ活性成分を75mgずつ含有する咀嚼用錠剤(tablet for chewing)は、以下のように調製することができる：

組成（1000錠用）

活性成分	75.0g
マンニトール	230.0g
ラクトース	150.0g
タルク	21.0g
グリシン	12.5g
ステアリン酸	10.5g
サッカリン	1.5g
5%ゼラチン溶液	適当十分量

全ての固形成分群は、まず、0.25mmメッシュ幅の篩を通される。マンニトールとラクトースを混合し、ゼラチン溶液の添加によって顆粒状にし、2mmメッシュ幅の篩を通し、50℃で乾燥し、再度1.7mmメッシュ幅の篩を通す。活性成分、グリシンおよびサッカリンを注意深く混合し、マンニトール、ラクトース顆粒、ステアリン酸およびタルクを添加し、全体を十分に混合し、圧縮して、両側が凹状とされかつ上部側に割り溝を有する約10mm直径の錠剤を形成する。

実施例97

それぞれ活性成分を10mgずつ含有する錠剤は、以下のように調製することができる：

組成（1000錠用）

活性成分	10.0g
ラクトース	328.5g
コーンスターチ	17.5g
ポリエチレングリコール6000	5.0g
タルク	25.0g
ステアリン酸マグネシウム	4.0g
脱イオン水	適量十分量

固形成分群は、まず、0.6mmメッシュ幅の篩を通される。次に、活性成分、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよ

び半分量のスターチを十分混合する。もう半分のスターチを65mlの水中に懸濁して、この懸濁液を水260ml中のポリエチレングリコールの沸騰溶液に添加する。得られたペーストを上記粉状物質群に添加して、全体を混合して、顆粒状にするが、必要に応じて水を添加してもよい。この顆粒を一晩35℃にて乾燥し、1.2mmメッシュ幅の篩を通し、圧縮して、両側が凹状とされかつ上部側に割り溝を有する約10mm直径の錠剤を形成する。

実施例98

それぞれ活性成分を100mgずつ含有するゼラチン乾燥充填カプセル(gelatin dry-filled capsule)は、以下のように調製することができる：

組成（1000カプセル用）

活性成分	100.0g
微結晶セルロース	30.0g
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0g
ステアリン酸マグネシウム	8.0g

ラウリル硫酸ナトリウムを0.2mmメッシュ幅の篩を通して、活性成分中へと添加し、この2成分を10分間十分に混合する。次に、微結晶セルロースを0.9mmメッシュ幅の篩を通して添加し、これら全部を再度10分間十分に混合する。最後に、ステアリン酸マグネシウムを0.8mm幅の篩を通して添加して、さらに3分間混合した後、混合物をサイズ0（伸長された）のゼラチン乾燥充填カプセル中にそれぞれ140mgずつ挿入した。

実施例99

0.2%注射ないし注入用溶液は、例えば、以下のように調製することができる：

活性成分	5.0g
塩化ナトリウム	22.5g
リン酸緩衝液（pH7.4）	300.0g
脱ミネラル水	2500.0mlまで

活性成分を1000mlの水に溶解し、ミクロフィルターで濾過する。緩衝溶液を添加して、全量を水で2500mlとする。投与量の単位形態(dosage unit form)を調製するために、1.0または2.5ml毎の分量をガラスアンプル中に入れる（それぞれ2.0または5.0mgのイミドを含有する）。

【国際調査報告】

REVISED VERSION		INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 94/07411	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D401/04 C07D471/04 A61K31/33 C07D211/88 C07D209/48 C07D403/06 C07D209/46 C07D213/55 C07C229/34 C07D401/06 C07D209/76					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K C07C					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol.57, no.5 pages 757 - 764 SHEALY Y.F. ET AL. 'Synthesis of D- and L-thalidomide and related studies' * page 763 : N,N'-carbonyldiimidazole method *				1
A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol.82, 5 September 1960, WASHINGTON, DC US pages 4596 - 4600 R. PAUL ET AL. 'N,N'-Carbonyldiimidazole, a new peptide forming reagent.' * page 4597, right column, second half - page 4598, table I *				1
-/--					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
14 June 1995			23.06.95		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Van Bijlen, H		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 94/07411

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB,A,768 821 (CHEMIE GRÜNENTHAL GMBH) 20 February 1957 * complete document *	1
A	US,A,4 918 193 (ST. R. BURZYNSKI) 17 April 1990 * column 2 *	1
X	US,A,3 553 217 (ALDRICH CHEMICAL COMPANY) 5 January 1971 * complete document *	2
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 72, no. 17, 27 April 1970, Columbus, Ohio, US; abstract no. 90878f, KWIZDA, F. JOH. 'Cyclic derivatives of succinic and glutaric acids.' see abstract * RN 15838-89-8, RN 14166-19-9 * & FR,A,1 570 452 (CHEMISCHE FABRIK)	2
X	WO,A,92 14455 (THE ROCKEFELLER UNIVERSITY) 3 September 1992 see claims	2,9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 11, 15 March 1993, Columbus, Ohio, US; abstract no. 102407k, XU, WENFANG ET AL. 'Synthesis and antitumor activity of glutamine derivatives' see abstract * RN 145931-75-5 * & ZHONNUO YIYAO GONGYE ZAZHI, vol.23, no.6, 1992 pages 255 - 258	10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 87, no. 7, 15 August 1977, Columbus, Ohio, US; abstract no. 52897p, ABO-SIER, A.H. ET AL. 'Synthesis of ...' see abstract * RN 63407-08-9 * & PHARMAZIE, vol.32, no.3, 1977 pages 149 - 150	10

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/US 94/07411

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 78, no. 7, 19 February 1973, Columbus, Ohio, US; abstract no. 43414r, JONSSON, N.A. 'Chemical structure ...' see abstract * RN 39133-20-5, RN 39133-12-5 * & ACTA PHARM. SUEC., vol. 9, no. 5, 1972 pages 431 - 446 ---	10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 17, 27 October 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 145893q, OWEN, D.A. 'Pharmacological ...' see abstract * RN 29883-18-9 * & CARDIOVASC. PHARMACOL., vol. 8, no. 4, 1986 pages 743 - 748 ---	10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 21, 25 May 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 168374f, CZEJKA, MARTIN J. ET AL. 'Determination ...' see abstract * RN 6139-18-0 * & J. CHROMATOGR., vol. 413, 1987 pages 181 - 187 ---	10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 19, 11 May 1981, Columbus, Ohio, US; abstract no. 151262d, FLOHE, L. ET AL. 'Studies ...' see abstract * RN 131-68-0 * & ARZNEIM.-FORSCH., vol. 31, no. 2, 1981 pages 315 - 320 ---	10
P, X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 23, 5 December 1994, Columbus, Ohio, US; abstract no. 280507n, HUANG, JUNQIN ET AL. 'Chemical ...' see abstract * RN 158828-61-6 * & ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI, vol. 24, no. 10, 1993 pages 437 - 441 --- -/--	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter-
national Application No
PCT/US 94/07411

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 91, no. 13, 24 September 1979, Columbus, Ohio, US; abstract no. 107613h, DE, A.U. ET AL. 'Prototype ...' see abstract * RN 71260-82-7 * & INDIAN J. CHEM., SECT. B, vol.17, no.B1, 1079 pages 57 - 61 ---	22
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 86, no. 23, 6 June 1977, Columbus, Ohio, US; abstract no. 170837w, DE, A. U. ET AL. 'Possible ...' see abstract * RN 61143-64-0, RN 62143-63-9 * & J. PHARM. SCI., vol.66, no.2, 1977 pages 232 - 235 ---	22
X	GB,A,1 036 694 (FRANCESCO VISMARA S.P.A.) 20 July 1966 * example 2,11,33,55,59,60,73,74,76,81,83,98,101 * ---	26
X	GB,A,1 030 030 (FRANCESCO VISMARA S.P.A.) 18 May 1966 * complete document * -----	26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I national application No.

PCT/US 94/07411

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims searched incompletely: 26-30, 42-56, 60-64
Please see attached sheet ./.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Please see attached sheets ./.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational Application No. **PCT/US94/07411****FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/**

The vast number of theoretically conceivable compounds resulting from the general formulas of claims 26 and 56 as well as the numbers generated by on line searching preclude a comprehensive search.

For claims 26 and 56 and their dependent compound claims, instead of searching for compounds comprised under their general formula's irrespective of any possible activity, the search was focused on finding compounds with the pharmaceutical activity related to TNF alpha according to the application. (Cf. Arts. 6, 15 and Rule 33 PCT; see Guidelines BIII 2.1)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US94/07411

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/210

LACK OF UNITY OF INVENTION

1. Claims: 1 and 41
2. Claims: 2-25, 32-34, 36 and 37, 38
3. Claims: 26-31, 35, 39, 40, 42-55, 60-64
4. Claims: 56-59

The application concerns

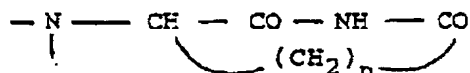
- A A new process for preparing a known compound (claim 1 and 41).
- B New compounds, described in five independent compound claims (2, 10, 22, 26 and 56) with their respective dependent compound claims, method of treatment therewith and pharmaceutical compositions containing them.
- 1) claims 2-9, 32, 36
 - 2) claims 10-21, 33, 37
 - 3) claims 22-25, 34, 38
 - 4) claims 26-30, 31, 35, 39, 40, 42-55, 60-64
 - 5) claims 56-59

The problem to be solved by this application appears to be twofold:

On the one hand, to provide a new process for the preparation of a known compound (thalidomide) (A)
 On the other hand, to provide new compounds which prevent the production or inhibit the action of TNF_x and which are useful in conditions wherein TNF_x is implicated (B).

Although the process of claim 1 and 41 is also applicable to the preparation of part of the new compounds, subject A and B are a priori unrelated and are not so linked as to form a single general invention concept. (Rule 13.1)

With regard to the new compounds, which all have a common activity, no common significant structural element among the five Markush formulas of claims 2, 10, 22, 26 and 56 could be found or formulated.
 However, a technical interrelationship exists for claims 2, 10 and 22 as



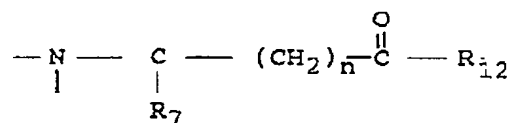
is shared by these alternative Markush formulas.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US94/07411

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/210

With regard to the remaining Markush formulas of claims 22 and 56



is shared.

This however does not represent a significant structural element because it is made up of a certain mix of

- a set of variables (R₇, n and R₁₂ with their respective meanings)

- and some fixed parts

in such a way that the fixed parts occupy only a small and indistinctive portion of the overall structure.

Therefore claims 22 and 56 are not so linked as to form a single general inventive concept.

To summarize the following subjects can be distinguished:

1) new process: claims 1 and 41

2) new compounds:

claims 2-9,32,36

claims 10-21,33,37

claims 22-25,34,38

3) new compounds:

claims 26-30,31,35,39,40,42-55,60-64

4) new compounds: claims 56-59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/US 94/07411

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A-768821		NONE	
US-A-4918193	17-04-90	FI-B- 92391 PL-B- 163552 SU-A- 1809830	29-07-94 29-04-94 15-04-93
US-A-3553217	05-01-71	NONE	
FR-A-1570452	13-06-69	CH-A- 551426 CH-A- 530991 DE-A- 1695346 GB-A- 1182709 US-A- 3625946	15-07-74 30-11-72 06-04-72 04-03-70 07-12-71
WO-A-9214455	03-09-92	AU-A- 1531492 US-A- 5385901	15-09-92 31-01-95
GB-A-1036694		US-A- 3457272	22-07-69
GB-A-1030030		NONE	

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶		識別記号	庁内整理番号	F I		
A 6 1 K	31/34	A D Y	9454-4C	A 6 1 K	31/34	A D Y
	31/40	A B D	9454-4C		31/40	A B D
	31/405		9454-4C		31/405	
	31/415		9454-4C		31/415	
	31/44		9454-4C		31/44	
	31/45	A E D	9454-4C		31/45	A E D
C 0 7 C	229/20			C 0 7 C	229/20	
	229/22				229/22	
	229/34				229/34	
	237/04		9547-4H		237/04	
	255/50		9357-4H		255/50	
C 0 7 D	209/08		9159-4C	C 0 7 D	209/08	
	209/18		9159-4C		209/18	
	307/66		7822-4C		307/66	
	401/04	2 0 9	9159-4C		401/04	2 0 9
	401/06	2 0 9	9159-4C		401/06	2 0 9
	401/12	2 1 1	9159-4C		401/12	2 1 1
	403/06	2 0 9	9159-4C		403/06	2 0 9
	405/12	2 1 1	9159-4C		405/12	2 1 1
	487/04	1 3 7	9271-4C		487/04	1 3 7
	495/04	1 0 3	8415-4C		495/04	1 0 3